



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-373 Teplizumab

Stand: Februar 2024

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Teplizumab

[Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen und Kindern ab 8 Jahren]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
 - o Insulin degludec (Beschluss vom 16. Oktober 2014)
 - o Insulin degludec (Beschluss vom 20. August 2015, neues Anwendungsgebiet)
- Beschluss des G-BA vom 16. Juni 2016 über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten (rtCGM) zur Therapiesteuerung bei Patientinnen und Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| Wirkstoff ATC-Code Handelsname | Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation) |
|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Teplizumab | <p>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Teplizumab ist ein krankheitsmodifizierender Wirkstoff und indiziert zum Erhalt der β-Zell-funktion,</p> <ul style="list-style-type: none"> - um das Erreichen von Stadium 3 des Diabetes mellitus Typ 1 bei erwachsenen sowie pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 8 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 1 im Stadium 2 zu verzögern - um die Progression des Stadium 3 eines Diabetes mellitus Typ 1 bei erwachsenen sowie pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 8 Jahren zu verzögern, bei denen kürzlich ein Diabetes mellitus Typ 1 im Stadium 3 diagnostiziert wurde. |
| Humaninsulin, biphasisch/ -Isophan (schnell, intermediär wirkend oder Kombination davon) A10AB/AC/AD z.B. Berlinsulin® | Zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glucosehomöostase benötigen. <i>[FI Berlinsulin, Stand 06/2023]</i> |
| Insulin-Analoga | |
| Langwirksame Insulin-Analoga | |
| Insulin degludec A10AE06 Tresiba® | Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr. <i>[FI Tresiba, Stand 01/2022]</i> |
| Insulin detemir A10AE05 Levemir® | Levemir® wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr. <i>[FI Levemir, Stand 04/2021]</i> |

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| | |
|---|--|
| Insulin glargin A10AE04 z.B. Lantus® | Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter. <i>[FI Lantus, Stand 07/2020]</i> |
| Kurzwirksame Insulin-Analoga | |
| Insulin aspart (auch biphasisch) A10AB05 z.B. NovoRapid® | NovoRapid® wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr. <i>[FI NovoRapid, Stand 09/2020]</i> |
| Insulin glulisin A10AB06 Apidra® | Zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit Diabetes mellitus, sofern die Behandlung mit Insulin erforderlich ist. <i>[FI Apidra, Stand 07/2020]</i> |
| Insulin lispro (auch biphasisch) A10AB04 z.B. Humalog® | Zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosehaushaltes benötigen. Humalog® ist ebenfalls angezeigt bei der Ersteinstellung des Diabetes mellitus. <i>[FI Humalog, Stand 08/2022]</i> |

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-373 (Teplizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 18. Januar 2024

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abkürzungsverzeichnis..... | 3 |
| 1 Indikation..... | 4 |
| 2 Systematische Recherche..... | 4 |
| 3 Ergebnisse..... | 5 |
| 3.1 Cochrane Reviews..... | 5 |
| 3.2 Systematische Reviews..... | 8 |
| 3.3 Leitlinien..... | 23 |
| 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie..... | 41 |
| Referenzen..... | 44 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------|---|
| AUC | area under the glucose curve |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften |
| CV | coefficient of variation |
| ECRI | Emergency Care Research Institute |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GIN | Guidelines International Network |
| GoR | Grade of Recommendations |
| GRADE | Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation |
| HbA1c | haemoglobin A1c |
| HR | Hazard Ratio |
| IDeg | insulin degludec |
| IGla | insulin glargine (IGla) |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| KI | Konfidenzintervall |
| LoE | Level of Evidence |
| MAGE | mean amplitude of glycemc excursions |
| MBG | mean blood glucose |
| MODD | mean of daily differences |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| OR | Odds Ratio |
| RR | Relatives Risiko |
| SAE | serious adverse events |
| SDBG | standard deviation of blood glucose |
| SIGN | Scottish Intercollegiate Guidelines Network |
| T1DM | Typ 1 Diabetes Mellitus |
| TIR | time in the range |
| TRIP | Turn Research into Practice Database |
| WHO | World Health Organization |

1 Indikation

Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 1 bei Erwachsenen und Kindern ab 8 Jahren.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Diabetes Mellitus Typ 1* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.ecosia.org/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 22.06.2022 durchgeführt, die folgende am 04.01.2024. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 1782 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 14 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Hemmingsen B et al., 2021 [7].

(Ultra-)long-acting insulin analogues for people with type 1 diabetes mellitus.

Fragestellung

To compare the effects of long-term treatment with (ultra-)long-acting insulin analogues to NPH insulin (neutral protamine Hagedorn) or another (ultra-)long-acting insulin analogue in people with type 1 diabetes mellitus.

Methodik

Population:

- people with T1DM.

Intervention:

- (ultra-)long-acting insulin

Komparator:

- NPH insulin or another (ultra-)long-acting insulin

Endpunkte:

- all-cause mortality, health-related quality of life (QoL), severe hypoglycaemia, non-fatal myocardial infarction/stroke (NFMI/NFS), severe nocturnal hypoglycaemia, serious adverse events (SAEs) and glycosylated haemoglobin A1c (HbA1c)

Recherche/Suchzeitraum:

- 24 August 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane 'Risk of bias' 2 (RoB 2) tool / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien/ Charakteristika der Population/Studien:

- 26 RCTs
- A total of 8784 participants were randomised: 2428 participants were allocated to NPH insulin, 2889 participants to insulin detemir, 2095 participants to insulin glargine and 1372 participants to insulin degludec.
- Eight studies contributing 21% of all participants comprised children.
- The duration of the intervention varied from 24 weeks to 104 weeks.

Qualität der Studien:

- In the comparison of the insulin analogues detemir and glargine with NPH insulin, we are moderately confident about the results for death, severe (night-time) hypoglycaemia, serious unwanted effects and HbA1c levels. We are uncertain about the effects on heart attacks, stroke and health-related quality of life, mainly because there

were only a few studies which did not last long enough to reliably investigate these outcomes.

Studienergebnisse:

- **Insulin degludec versus NPH insulin:** we identified no studies comparing insulin degludec with NPH insulin.
- **Insulin detemir versus NPH insulin (9 RCTs):**
 - five deaths reported in two studies including adults occurred in the insulin detemir group (Peto OR 4.97, 95% CI 0.79 to 31.38; 9 studies, 3334 participants; moderate-certainty evidence).
 - Three studies with 870 participants reported QoL showing no true beneficial or harmful effect for either intervention (low-certainty evidence).
 - There was a reduction in severe hypoglycaemia in favour of insulin detemir: 171/2019 participants (8.5%) in the insulin detemir group compared with 138/1200 participants (11.5%) in the NPH insulin group experienced severe hypoglycaemia (RR 0.69, 95% CI 0.52 to 0.92; 8 studies, 3219 participants; moderate certainty evidence).
 - The 95% prediction interval ranged between 0.34 and 1.39. Only 1/331 participants in the insulin detemir group compared with 0/164 participants in the NPH insulin group experienced a NFMI (1 study, 495 participants; low-certainty evidence).
 - No study reported NFS. A total of 165/2094 participants (7.9%) in the insulin detemir group compared with 102/1238 participants (8.2%) in the NPH insulin group experienced SAEs (RR 0.95, 95% CI 0.75 to 1.21; 9 studies, 3332 participants; moderate-certainty evidence).
 - Severe nocturnal hypoglycaemia was observed in 70/1823 participants (3.8%) in the insulin detemir group compared with 60/1102 participants (5.4%) in the NPH insulin group (RR 0.67, 95% CI 0.39 to 1.17; 7 studies, 2925 participants; moderate-certainty evidence).
 - The MD in HbA1c comparing insulin detemir with NPH insulin was 0.01%, 95% CI -0.1 to 0.1; 8 studies, 3122 participants; moderate-certainty evidence.
- **Insulin glargine versus NPH insulin (9 RCTs):**
 - one adult died in the NPH insulin group (Peto OR 0.14, 95% CI 0.00 to 6.98; 8 studies, 2175 participants; moderate-certainty evidence).
 - Four studies with 1013 participants reported QoL showing no true beneficial effect or harmful effect for either intervention (low-certainty evidence).
 - Severe hypoglycaemia was observed in 122/1191 participants (10.2%) in the insulin glargine group compared with 145/1159 participants (12.5%) in the NPH insulin group (RR 0.84, 95% CI 0.67 to 1.04; 9 studies, 2350 participants; moderate-certainty evidence).
 - No participant experienced a NFMI and one participant in the NPH insulin group experienced a NFS in the single study reporting this outcome (585 participants; low-certainty evidence).
 - A total of 109/1131 participants (9.6%) in the insulin glargine group compared with 110/1098 participants (10.0%) in the NPH insulin group experienced SAEs (RR 1.08, 95% CI 0.63 to 1.84; 8 studies, 2229 participants; moderate-certainty evidence).
 - Severe nocturnal hypoglycaemia was observed in 69/938 participants (7.4%) in the insulin glargine group compared with 83/955 participants (8.7%) in the NPH insulin group (RR 0.83, 95% CI 0.62 to 1.12; 6 studies, 1893 participants; moderate-certainty evidence).

- The MD in HbA1c comparing insulin glargine with NPH insulin was 0.02%, 95% CI -0.1 to 0.1; 9 studies, 2285 participants; moderate-certainty evidence.
- **Insulin detemir versus insulin glargine (2 RCTs)**, insulin degludec versus insulin detemir (2 RCTs), insulin degludec versus insulin glargine (4 RCTs): there was no evidence of a clinically relevant difference for all main outcomes comparing (ultra-)long-acting insulin analogues with each other.

For all outcomes none of the comparisons indicated differences in tests of interaction for children versus adults.

Fazit der Autoren

Comparing insulin detemir with NPH insulin for T1DM showed lower risk of severe hypoglycaemia in favour of insulin detemir (moderate certainty evidence). However, the 95% prediction interval indicated inconsistency in this finding. Both insulin detemir and insulin glargine compared with NPH insulin did not show benefits or harms for severe nocturnal hypoglycaemia. For all other main outcomes with overall low risk of bias and comparing insulin analogues with each other, there was no true beneficial or harmful effect for any intervention. Data on patient-important outcomes such as QoL, macrovascular and microvascular diabetic complications were sparse or missing. No clinically relevant differences were found between children and adults.

3.2 Systematische Reviews

Dong ZY et al., 2022 [6].

Efficacy and Tolerability of Insulin Degludec Versus Other Long-acting Basal Insulin Analogues in the Treatment of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis.

Fragestellung

The goal of this study was to compare the efficacy and tolerability of insulin degludec with those of other long-acting insulin analogues (insulin glargine and insulin detemir) in patients with type 1 or 2 diabetes mellitus (T1D or T2D).

Methodik

Population:

- patients with T1D or T2D

Intervention:

- Insulin Degludec

Komparator:

- Other Long-acting Basal Insulin Analogues

Endpunkte:

- changes from baseline in hemoglobin (Hb) A 1c and FPG, hypoglycemia

Recherche/Suchzeitraum:

- RCTs before August 21, 2022, were retrieved from PubMed, Web of Science, the Cochrane Library, and EMBASE

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane qualityassessment tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 20 studies (19,048 patients) met the inclusion criteria and were included in the study, among which 8 included patients with T1D and 12 included patients with T2D.

Charakteristika der Population/Studien:

Table I. Baseline characteristics of included randomized trials.

| Study | Year | No. of Patients | F/U, wk | Study Population | Intervention | Control | Age, mean (SD), y | Female, % | Duration of Diabetes, mean (SD), y | | HbA _{1c} , mean (SD), % | | Baseline FPG, mean (SD), mmol/L | |
|-------------------------------|------|-----------------|---------|------------------|--------------------------------|---------------------------------|-------------------|-----------|------------------------------------|-------------|----------------------------------|-----------|---------------------------------|-----------|
| | | | | | | | | | IDeg | Control | IDeg | Control | IDeg | Control |
| Birkeland et al ¹² | 2011 | 178 | 16 | T1D | IDeg 600 mmol/L | IGlar100 + IAsp | 44.5 (12.7) | 40.4 | 22.7 (14.6) | 19.1 (10.8) | 8.4 (0.9) | 8.3 (0.8) | 9.9 (3.3) | 9.5 (3.8) |
| | | | | | IDeg 900 mmol/L | | | | 20.8 (10.6) | 8.5 (1.0) | 10.3 (4.8) | | | |
| Davies et al ¹⁴ | 2014 | 455 | 26 | T1D | IDeg100 + IAsp | IDet100 + IAsp | 41.3 (14.7) | 48.1 | 13.7 (10.6) | 14.4 (9.7) | 8.0 (1.0) | 8.0 (0.9) | 9.9 (4.0) | 9.5 (4.0) |
| Davies et al ¹³ | 2016 | | 52 | | | | | | | | | | | |
| Garber et al ¹⁵ | 2012 | 992 | 52 | T2D | IDeg100 + IAsp ± Met ± Pio | IGlar100 + IAsp ± Met ± Pio | 52.9 (9.1) | 45.8 | 13.6 (7.4) | 13.4 (6.9) | 8.3 (0.8) | 8.4 (0.9) | 9.2 (3.0) | 9.2 (3.2) |
| Gough et al ¹⁶ | 2013 | 457 | 26 | T2D | IDeg200 + OAD(s) | IGlar100 + OAD(s) | 57.8 (9.0) | 46.8 | 8.4 (6.7) | 8.0 (5.6) | 8.3 (1.0) | 8.2 (0.9) | 9.6 (2.9) | 9.7 (2.6) |
| Heller et al ¹⁷ | 2012 | 629 | 52 | T1D | IDeg100 + IAsp | IGlar100 + IAsp | 43.0 (13.6) | 41.5 | 19.1 (12.2) | 18.2 (11.4) | 7.7 (0.9) | 7.7 (1.0) | 9.1 (4.0) | 9.7 (4.4) |
| Hollander et al ¹⁸ | 2015 | 757 | 26 | T2D | IDeg100 + IAsp T1D ± Met ± Pio | IGlar100 + IAsp T1D ± Met ± Pio | 58.9 (8.6) | 44.9 | 13.4 (7.2) | 13.7 (6.8) | 8.2 (0.8) | 8.3 (0.9) | 9.2 (3.0) | 9.2 (3.2) |
| Iwamoto et al ¹⁹ | 2013 | 65 | 6 | T1D | IDeg100 + IAsp | IDet100 + IAsp | 45.5 (15.0) | 33.8 | 13.2 (9.1) | 11.8 (9.0) | 7.8 (0.9) | 7.7 (0.9) | 10.1 (3.7) | 7.9 (3.0) |
| Lane et al ²⁰ | 2017 | 501 | 32 | T1D | IDeg100 + IAsp | IGlar100 + IAsp | 45.9 (14.2) | 46.3 | 23.2 (13.5) | 23.6 (13.4) | 7.7 (1.0) | 7.5 (1.0) | 9.2 (4.3) | 9.7 (4.5) |
| Marso et al ²¹ | 2017 | 7637 | 104 | T2D | IDeg100 + IAsp + OAD(s) | IGlar100 + IAsp + OAD(s) | 65.0 (7.4) | 37.4 | 16.6 (8.8) | 16.2 (8.9) | 8.4 (1.6) | 8.4 (1.7) | 9.4 (3.9) | 9.6 (3.9) |

(continued on next page)

Table I. (continued)

| Study | Year | No. of Patients | F/U, wk | Study Population | Intervention | Control | Age, mean (SD), y | Female, % | Duration of Diabetes, mean (SD), y | | HbA _{1c} , mean (SD), % | | Baseline FPG, mean (SD), mmol/L | |
|-------------------------------------|------|-----------------|---------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|-----------|------------------------------------|------------|----------------------------------|-----------|---------------------------------|------------|
| | | | | | | | | | IDeg | Control | IDeg | Control | IDeg | Control |
| Mu et al ²² | 2017 | 560 | 26 | T2D | IDeg100 + Met | IGlar100 + Met | 55.2 (9.4) | 47.3 | 6.7 (4.7) | 7.9 (5.4) | 8.2 (0.8) | 8.2 (0.9) | 9.2 (2.3) | 9.3 (2.5) |
| Onishi et al ²³ | 2013 | 435 | 26 | T2D | IDeg100 + OAD(s) | IGlar100 + OAD(s) | 58.6 (9.9) | 46.4 | 11.8 (6.5) | 11.1 (6.5) | 8.4 (0.8) | 8.5 (0.8) | 8.4 (2.1) | 8.6 (1.9) |
| Ono et al ²⁴ | 2016 | 186 | 26 | T1D | IDeg100 + IAsp | IDet100 + IAsp | 48.6 (14.0) | 57.5 | 12.5 (9.6) | 12.9 (8.6) | 7.9 (0.9) | 8.2 (0.9) | 9.7 (3.7) | 9.5 (3.1) |
| Pan et al ²⁵ | 2016 | 833 | 26 | T2D | IDeg100 + Met | IGlar100 + Met | 55.9 (9.7) | 49.5 | 7.6 (5.3) | 8.3 (5.5) | 8.3 (0.9) | 8.3 (0.8) | 9.4 (2.4) | 9.4 (2.5) |
| Philis-Tsimikas et al ²⁶ | 2020 | 1609 | 88 | T2D | IDeg200 + OADs | IGlar300 + OADs | 62.9 (10.0) | 43.6 | 15.1 (8.2) | 15.0 (8.4) | 7.6 (1.0) | 7.6 (0.9) | 7.9 (2.6) | 8.0 (2.6) |
| Rodbard et al ²⁷ | 2013 | 725 | 52 | T2D | IDeg100 + OAD(s) | IGlar100 + OAD(s) | 59.7 (9.3) | 36.6 | 9.7 (6.3) | 9.0 (5.6) | 8.1 (0.8) | 8.2 (0.8) | 9.7 (2.4) | 9.5 (2.4) |
| Rosenstock et al ²⁸ | 2018 | 929 | 24 | T2D | IDeg100 + OAD(s) | IGlar300 + OAD(s) | 60.5 (9.7) | 46 | 10.5 (6.1) | 10.7 (6.5) | 8.6 (0.8) | 8.7 (0.8) | 10.1 (2.8) | 10.6 (2.7) |
| Thalange et al ²⁹ | 2015 | 350 | 52 | T1D | IDeg100 + IAsp | IDet100 + IAsp | 10.0 (4.4) | 44.5 | 3.9 (3.6) | 4.0 (3.4) | 8.2 (1.1) | 8.0 (1.1) | 9.0 (5.2) | 8.4 (4.9) |
| Wysham et al ³⁰ | 2017 | 720 | 32 | T2D | IDeg100 + OAD(s) | IGlar100 + OAD(s) | 61.4 (10.5) | 46.9 | 14.2 (8.3) | 13.9 (8.0) | 7.6 (1.1) | 7.6 (1.1) | 7.7 (3.0) | 7.5 (2.9) |
| Zinman et al ³¹ | 2012 | 1030 | 52 | T2D | IDeg100 + OAD(s) | IGlar100 + OAD(s) | 59.3 (9.7) | 38.1 | 9.4 (6.3) | 8.6 (5.7) | 8.2 (0.8) | 8.2 (0.8) | 9.6 (2.6) | 9.7 (2.6) |

FPG = fasting plasma glucose; F/U = follow-up; Hb = hemoglobin; IAsp = insulin aspart; IDeg = insulin degludec; IDet = insulin detemir; IGlar = insulin glargine; Met = metformin; OAD = oral antidiabetic; Pio = pioglitazone; T1D = type 1 diabetes; T2D = type 2 diabetes.

Qualität der Studien:

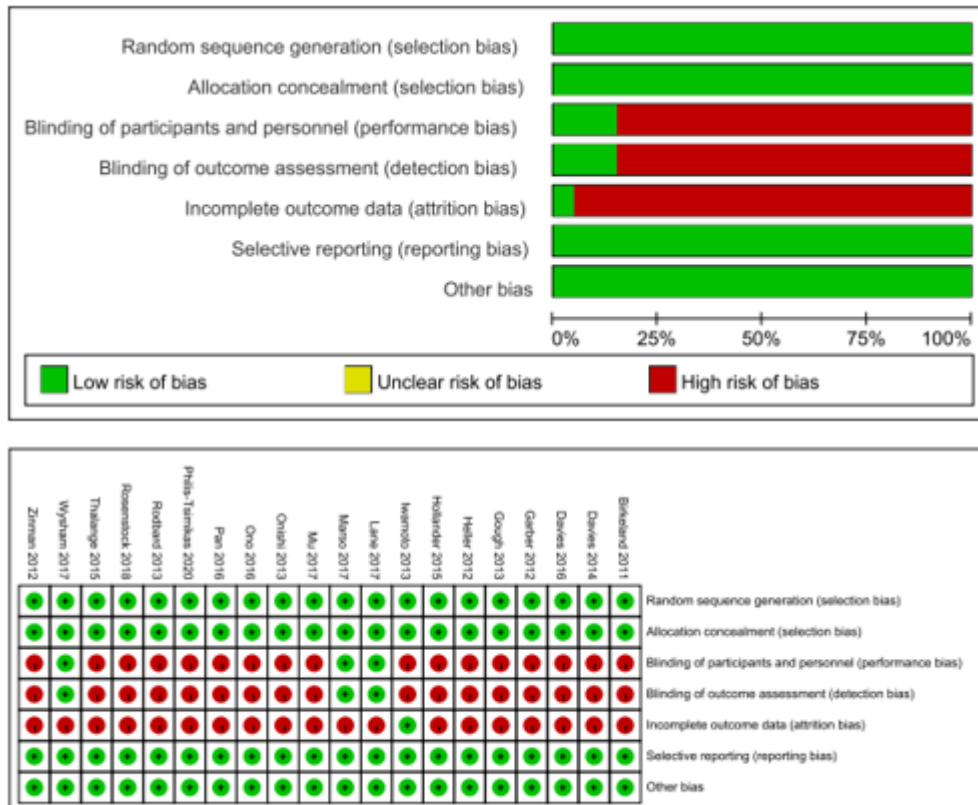


Fig.S2 Risk of bias of included randomized controlled trials

Studienergebnisse:

- Analyses by Diabetes Subgroup → TD1 group:
 - **HbA 1c:** There was moderate heterogeneity in the T1D group ($I^2 = 71.5\%$; $P = 0.015$). The random-effects model was selected to combine the effect size to obtain a combined effect size of 0.040 (95% CI, -0.237 to 0.318). In the treatment of patients with TD1, the decrease in HbA 1c with insulin degludec was not statistically significant ($z = 0.28$; $P = 0.776$).
 - **FPG:** There was no heterogeneity in the T1D group ($I^2 = 9.2\%$; $P = 0.347$). The fixed-effects model was selected to obtain a combined effect size of -1.173 (95% CI, -1.746 to -0.600). In the treatment of patients with T1D, the decrease in FPG was statistically significant (by 1.173 mmol/L) with insulin degludec ($z = 4.01$; $P < 0.001$).
 - **All Confirmed Hypoglycemia:** The heterogeneity in the T1D group was not statistically significant ($I^2 = 0$; $P = 0.520$). The fixed-effects model was selected to combine the effect size, obtaining an ERR = 0.943 (95% CI, 0.911 to 0.975). In the treatment of patients with T1D, the overall prevalence of hypoglycemia with insulin degludec was 94.3% of that in the control group, which was statistically significant ($z = 3.20$; $P < 0.001$).
 - **Nocturnal Hypoglycemia:** There was moderate heterogeneity of T1D group ($I^2 = 61.7\%$; $P = 0.007$). The random-effects model was selected (ERR = 0.647; 95% CI, 0.539 to 0.755). In the treatment of patients with T1D, the prevalence of nocturnal hypoglycemia with insulin degludec was 64.7% of that in the control group, which was statistically significant ($z = 5.16$; $P < 0.001$).

- **Severe Hypoglycemia:** There was no heterogeneity of the T1D group ($I^2 = 0$; $P = 0.547$). The fixed-effects model was selected ($ERR = 0.777$; 95% CI, 0.642 to 0.912). In the treatment of patients with T1D, the prevalence of severe hypoglycemia with insulin degludec was 77.7% of that in the control group, with no statistical significance ($z = 0.60$; $P = 0.552$)

Fazit der Autoren

Compared with other long-acting insulin analogues (insulin glargine and insulin detemir), insulin degludec was associated with significantly decreased FPG, with lower prevalences of overall and nocturnal hypoglycemia. In the treatment of T1D, FPG and the prevalences of overall and nocturnal hypoglycemia were significantly lower with insulin degludec compared with the first generation of long-acting basal insulin analogues (insulin detemir and IGlar100). (...).

Yang Y et al., 2022 [14].

Insulin degludec versus insulin glargine on glycemic variability in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

to determine whether insulin degludec (IDeg) or insulin glargine (IGla) was more beneficial for reducing glycemic fluctuations.

Methodik

Population:

- All diabetic patients were included, irrespective of the types of diabetes mellitus

Intervention/ Komparator:

- IDeg versus IGla

Endpunkte:

- standard deviation of blood glucose (SDBG), mean amplitude of glycemic excursions (MAGE), mean blood glucose (MBG), time in the range (TIR), a mean of daily differences (MODD), the coefficient of variation (CV), area under the glucose curve (AUC), and Mvalue

Recherche/Suchzeitraum:

- eight databases and ClinicalTrials.gov from their inception to 30 November 2021.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Fourteen trials with 8,683 participants were included.

Charakteristika der Population/Studien:

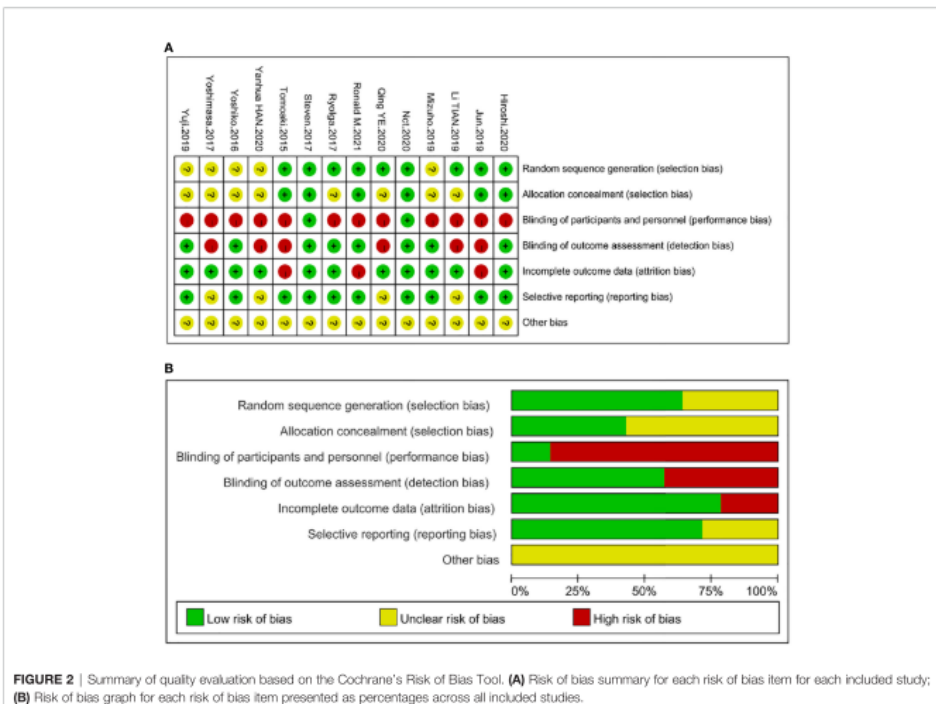
TABLE 1 | Baseline characteristics of included studies.

| First author and year | Design | Country | Follow-up | Patients | Male (%) | Total cases | Sample size | | Treatment | | Age (years) | | Disease duration (years) | | HbA1c (%) | | Outcomes |
|-----------------------|-----------|---------|-----------|----------|----------|-------------|-------------|------|----------------|--------------------------|--------------|--------------|--------------------------|--------------|--------------|--------------|----------|
| | | | | | | | IDeg | IGla | Group1 | Group2 | IDeg | IGla | IDeg | IGla | IDeg | IGla | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Yoshiko, 2016 (13) | RCT, C | Japan | 8 weeks | T1DM | 54% | 13 | 13* | 13* | IDeg* | IGla [▲] | 44.9 (7.2) | 44.9 (7.2) | 15.5 (7.0) | 15.5 (7.0) | 7.8 (0.54) | 7.9 (0.54) | ⊙⊙⊙⊙ |
| Ryolga, 2017 (18) | RCT,O,C | Japan | 24 weeks | T1DM | 55% | 20 | 10 | 10 | IAsp + IDeg* | IAsp + IGla [▲] | 54 (16) | 54 (16) | 16 (8) | 16 (8) | 7.1 (0.9) | 7.7 (0.6) | ⊙⊙⊙ |
| Yuij, 2019 (28) | RCT,O,C | Japan | 10 days | T2DM | 60% | 30 | 15 | 15 | IDeg* | IGla300 | 69.5 (11.3) | 69.5 (11.3) | 18.3 (11.3) | 18.3 (11.3) | 8.0 (1.5) | 8.5 (2.2) | ⊙⊙⊙⊙⊙⊙ |
| Tomoaki, 2015 (17) | RCT,O,M,C | Japan | 8 weeks | T1DM | 41% | 36 | 17 | 19 | IDeg* | IGla [▲] | 57 (14) | 57 (14) | 18 (10) | 18 (10) | 7.4 (0.8) | 7.4 (0.8) | ⊙⊙⊙ |
| Yoshimasa, 2017 (19) | RCT,O,M,P | Japan | 24 weeks | T2DM | 45% | 43 | 31 | 12 | IDeg* | IGla [▲] | 64.0 (13.6) | 64.7 (15.7) | 10 (3.5) | 14.5 (5.27) | 8.88 (1.48) | 8.84 (1.46) | ⊙ |
| Hiroshi, 2020 (27) | RCT,M,C | Japan | 4 weeks | T1DM | 30% | 46 | 23 | 23 | IDeg* | IGla300 | 53.3 (14.7) | 53.3 (14.7) | 19.4 (11.6) | 19.4 (11.6) | 7.6 (0.7) | 7.6 (0.7) | ⊙⊙⊙⊙⊙⊙ |
| Jun, 2019 (14) | RCT,O,P | Japan | 12 days | T2DM | 51% | 74 | 36 | 38 | IDeg100 | IGla100 | 58.9 (10.5) | 61.8 (9.4) | 3.9 (4.6) | 6.6 (8.2) | 11.3 (1.4) | 10.4 (1.9) | ⊙⊙⊙⊙⊙ |
| Yan,Han, 2020 (31) | RCT,P | China | NR | T2DM | 58% | 64 | 32 | 32 | IAsp + IDeg* | IAsp + IGla [▲] | 52.38 (6.29) | 52.54 (6.07) | 10.34 (1.25) | 10.29 (1.54) | 9.12 (1.46) | 9.07 (1.34) | ⊙⊙ |
| LTian, 2019 (30) | RCT,P | China | NR | T2DM | 67% | 86 | 43 | 43 | IAsp + IDeg300 | IAsp + IGla300 | 53.3 (8.8) | 53.9 (8.5) | NR | NR | 11.2 (1.8) | 11.4 (1.7) | ⊙ |
| Qing, 2020 (29) | RCT,P | China | NR | T2DM | 59% | 100 | 30 | 70 | IAsp + IDeg300 | IAsp + IGla300 | 57.96 (8.35) | 58.74 (8.41) | 4.23 (1.05) | 4.12 (1.03) | 11.29 (1.74) | 11.25 (1.85) | ⊙ |
| Ronald, 2021 (26) | RCT,O,M,C | Canada | 41 weeks | T2DM | 48% | 498 | 249 | 249 | IDeg100 | IGla100 | 62.9 (10.0) | 62.7 (9.7) | 14.5 (7.0) | 15.6 (8.3) | 7.6 (1.0) | 7.6 (1.0) | ⊙ |
| Not, 2020 (25) | RCT,C | Mexico | 6 days | T2DM | 67% | 12 | 6 | 6 | IDeg* | IGla [▲] | 44.1 (8.8) | 44.1 (8.8) | NR | NR | 8.2 (1.4) | 8.2 (1.4) | ⊙⊙ |
| Steven, 2017 (33) | RCT,M,D,P | America | 2 years | T2DM | 63% | 7637 | 3818 | 3819 | IDeg* | IGla100 | 64.9 (7.3) | 65.0 (7.5) | 16.6 (8.8) | 16.2 (8.9) | 8.4 (1.6) | 8.4 (1.7) | ⊙ |
| Mizuho, 2019 (32) | RCT,O,C | Japan | 8 weeks | T2DM | 50% | 24 | 12 | 12 | IDeg* | IGla300 | 71.9 (5.2) | 69.5 (9.5) | 16.5 (9.1) | 11.6 (9.1) | 6.83 (0.34) | 6.78 (0.33) | ⊙⊙⊙⊙⊙ |

Data are shown as numbers or means (standard deviation) unless otherwise stated.

* The article did not report sample size of each group. Because it was a crossover study, all participants completed the experiment. So the values in each group are the total sample size; [▲] These studies did not report the type of insulin degludec; [▲] These studies did not report the type of insulin glargine; NR, not report; RCT, randomized controlled trial; O, open-label; M, multicenter; C, crossover; P, parallel; D, double-blind; T1DM, type 1 diabetes mellitus; T2DM, type 2 diabetes mellitus; IDeg, insulin degludec; IGla, insulin glargine; IAsp, insulin aspart; IGla300, insulin glargine 300 U/ml; IDeg100, insulin degludec 100 U/ml; IDeg300, insulin degludec 300U/ml; IGla100, insulin glargine 100 U/ml; HbA1c, hemoglobin A1c; ⊙, SDBG (standard deviation of blood glucose); ⊙, MBG (mean blood glucose); ⊙, MAGE (mean amplitude of glycemic excursion); ⊙, TIR (time in range); ⊙, CV (coefficient of variation); ⊙, MOCD (mean of daily difference); ⊙, M-value.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

Ergebnisse sind für die Indikation DM Typ 1 dargestellt

- Standard Deviation of Blood Glucose (SDBG):
 - Two studies were conducted on patients with T1DM. One study (27) used IGla300 while the other did not specify the type of IGla (13). Patients in these two studies both had a baseline HbA1c of <9%. The pooled result did not show a significant difference between the two treatment groups (MD: 6.43, 95% CI -0.05 to 12.90, P = 0.05), with no heterogeneity (Phe = 0.49, I2 = 0%)
 - Only one trial (17) that did not specify the type of IDeg and IGla used in enrolling patients with T1DM reported the result of the standard deviation offasting blood glucose (SD ofFBG), which was lower in the IDeg group than in IGla treatment (P = 0.03).
- Mean Blood Glucose (MBG):
 - Three studies (13, 18, 27) were undertaken in T1DM patients with a baseline HbA1c of <9%. One study (27) used IGla300, while the other two studies (13, 18) did not report the type of IGla they used. The overall result was similar between the two interventions (MD: 3.68, 95% CI -13.83 to 21.18, P = 0.68), showing no significant heterogeneity (Phe =0.10, I2= 57%)
 - In the case of the mean of FBG, the meta-analysis oftwo trials (17, 18) with a baseline HbA1c of<9% in T1DM showed that IDeg was more effective than IGla, which
 - was not unknown for the type (MD: -16.25, 95% CI -29.02 to -3.47, P = 0.01), with no heterogeneity (phe = 0.76, I2 = 0%)
- Mean Amplitude of Glycemic Excursion (MAGE):
 - Three studies were conducted on patients with T1DM, and their baseline HbA1c levels were all under 9%. One (27) was compared to IGla300, while two (13, 18) did not specify the type of IGla. The pooled result demonstrated no difference between IDeg and IGla (MD: 4.73, 95% CI -9.12 to 18.57, P = 0.50), with no heterogeneity (Phe =0.44, I2 = 0%).
- Time in Range (TIR):
 - Two studies with a baseline HbA1c of <9% were undertaken in T1DM. One (27) was compared to IGla300, and the other (18) was unknown for the type of IGla. No difference was observed in the pooled result (MD: -1.28, 95% CI -6.43 to 3.87, P = 0.63) and no heterogeneity was identified (Phe = 0.67, I2 = 0%).
- Coefficient of Variation (CV):
 - One trial (27) was conducted in patients with T1DM in which the baseline HbA1C level of participants was under 9%. The result identified that IDeg was non-inferior to IGLarU300 (P = 0.68).
 - One trial (17) conducted in T1DM showed that IDeg did not differ from IGla (P = 0.32).
- Mean of Daily Differences (MODD):
 - Two studies were conducted in patients with T1DM, in which one study (27) used IGla300 while the other (18) did not specify the type of IGla. The pooled result did not show a significant difference (MD: -5.57, 95% CI -27.08 to 15.94, P = 0.61) but accompanied by great heterogeneity (phe = 0.01, I2 = 83%).
- Area Under the Glucose Curve (AUC):
 - One study (13) undertaken in patients with T1DM demonstrated a comparable effect between IDeg and IGla (P = 0.257).
- M-Value:

- No significant difference was noted in one study conducted in patients with T1DM (P = 0.10).

Fazit der Autoren

In conclusion, IDeg was found to be superior to IGla in reducing fasting glucose variability in both T1DM and T2DM, but due to the limitations of the original study, it is still unclear whether IDeg is superior to both IGla100 and IGla300. Moreover, studies comparing the efficacy of IDeg and IGla in fasting glucose fluctuations are still needed. In T2DM, IDeg had a longer TIR than IGla100 but not longer than IGla300. For other indicators of blood glucose variation, including SD of 24 h, MAGE, MBG of 24 h, CV of 24 h, MODD, AUC, and M-value, no significant differences were identified between IDeg and IGla, regardless of T1DM or T2DM. As both IDeg and IGla300 are second-generation insulin analogs, their PD and PK properties are improved compared with first-generation insulin analogs. From the literature we searched, we discovered that studies comparing IDeg and IGla300 are still insufficient. Therefore, more well-designed randomized controlled trials comparing IDeg and IGla300 for different metrics of glucose fluctuations are still necessary.

Rezaei S et al., 2022 [12].

Efficacy and safety of insulin detemir versus glargine in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

to compare the safety and efficacy of insulin glargine and insulin detemir in adults with type 1 and type 2 diabetes.

Methodik

Population:

- patients diagnosed with DM1 or DM2

Intervention:

- insulin detemir

Komparator:

- insulin glargine

Endpunkte:

- HbA1c and FPG levels, weight gain and hypoglycemia (overall hypoglycemia, nocturnal hypoglycemia, and severe hypoglycemia)

Recherche/Suchzeitraum:

- up to 18 August 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- JADAD Scale (Oxford quality scoring system) and the Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- (...) three remaining studies were conducted in 841 DM1 patients, of which 504 received insulin detemir and 337 received insulin glargine

Charakteristika der Population/Studien:

- In the DM1 studies, the mean age of patients was 43.67 ± 10.20 years, 56.40% were male, and the mean duration of follow-up was 35.33 ± 16.17 weeks.

Table 1. Characteristics of the included studies.

| Study | Type of diabetes | Country | Age, years, mean (SD) | Male, n (%) | Mean duration of follow-up, weeks |
|------------------------------|------------------|------------|-----------------------|-------------|-----------------------------------|
| Meneghini et al., 2020 [20] | 2 | USA | 59.2 (10.9) | 1826(55.3) | 26 |
| Elisha et al., 2016 [21] | 2 | Canada | 59.7 (2.7) | 24 (66.7) | 26 |
| Meneghini et al., 2013 [22] | 2 | USA | 57.3 (10.3) | 113(56.5) | 26 |
| Swinnen et al., 2010 [23] | 2 | Netherland | 58.4 (8.3) | 532 (54.7) | 24 |
| Raskin et al., 2009 [24] | 2 | USA | 55.8 (10.3) | 210 (54.5) | 26 |
| Fadini et al., 2011 [25] | 2 | Italy | 66.2 (1.8) | 34 (79.1) | 26 |
| Rosenstock et al., 2008 [26] | 2 | UK | 58.9 (9.9) | 337 (57.9) | 26 |
| Hollander et al., 2008 [27] | 2 | UK | 58.5 (11.0) | 185 (58.0) | 52 |
| Bhosle et al., 2014 [28] | 2 | India | 54.6 (7.7) | 28 (70.0) | 24 |
| Renard et al., 2011 [29] | 1 | France | 46.8 (13.7) | 54 (61.4) | 16 |
| Heller et al., 2009 [30] | 1 | UK | 42 (12.0) | 248(56.0) | 52 |
| Pieber et al., 2007 [31] | 1 | Germany | 40.46 (14.8) | 164(51.3) | 26 |

Qualität der Studien:

- All of the studies were published between 2007 and 2020, and their median Jadad score was 2 (range, 2–3).

Studienergebnisse:

Ergebnisse sind für die Indikation DM Typ 1 dargestellt

- HbA1c
 - Eleven RCTs including two trials in DM1 patients (involving 521 patients) and nine trials in DM2 patients (involving 5,814 patients) compared the effects of insulin detemir and insulin glargine on HbA1c levels. The pooled SMDs **were -0.01 (95% CI -0.19 to 0.17 ; $P = 0.94$; $I^2 = 0\%$)** and 0.08 (95% CI -0.09 to 0.25 ; $P = 0.35$; $I^2 = 83\%$) for **DM1** and DM2 studies, respectively
- FPG: Keine Studien zu DM Typ 1
- Weight gain: Keine Studien zu DM Typ 1
- Hypoglycemia:
 - Nine RCTs, including two trials in DM1 patients (involving 763 patients) and seven trials in DM2 patients (involving 2,788 patients), compared the risk of overall hypoglycemia among patients receiving either insulin detemir or insulin glargine. The pooled RRs of hypoglycemic events were **1.00 (95% CI 0.97 to 1.04 ; $P = 0.78$; $I^2 = 0\%$)** and 0.96 (95% CI 0.91 to 1.02 ; $P = 0.20$; $I^2 = 8\%$) in **DM1** and DM2 studies, respectively.
 - Five RCTs, including one trial in DM1 patients (involving 320 patients) and four trials in DM2 patients (involving 1,741 patients), compared the risk of nocturnal hypoglycemia among patients receiving either insulin detemir or insulin glargine. The pooled RRs were **0.94 (95% CI 0.75 to 1.17 ; $P = 0.58$; $I^2 = \text{not applicable}$)** and 1.05 (95% CI 0.92 to 1.19 ; $P = 0.49$; $I^2 = 10\%$) in **DM1** and DM2 studies, respectively.
 - Seven RCTs, including two trials in DM1 patients (involving 398 patients) and five trials in DM2 patients (involving 1,784 patients), compared the risk of severe hypoglycemia among patients receiving either insulin detemir or insulin glargine. The pooled RRs were **0.28 (95% CI 0.12 to 0.63 ; $P = 0.002$; $I^2 = 0\%$)** and 0.73 (95% CI 0.41 to 1.28 ; $P = 0.27$; $I^2 = 0\%$) in **DM1** and DM2 studies, respectively.

Fazit der Autoren

Our meta-analysis study shows that insulin detemir and insulin glargine provide similar glycemic control in diabetic patients. We found no statistically significant differences in HbA1c and FPG values between the two insulin treatment groups. Similarly, we observed a not statistically significant difference in the overall incidence of hypoglycemia in DM1 and DM2 patients. **The only statistically significant differences between groups were in the weight change in DM2 (P = 0.01) and severe hypoglycemia in DM1 (P = 0.002) variables.** According to the results of our sensitivity analysis, DM2 patients achieved the same glycemic control on insulin detemir with less weight gain compared with those on insulin glargine. Collectively, our study suggests that there is no clinically considerable difference in the safety and efficacy outcomes between the two long-acting insulin analogs of detemir and glargine based on the available RCTs.

Liu Y et al., 2023 [8].

Anti-CD3 monoclonal antibodies in treatment of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

to assess the efficacy and safety of anti-CD3 monoclonal antibodies (mAbs) for type 1 diabetes.

Methodik

Population:

- Patients with type 1 diabetes

Intervention:

- Anti-CD3 mAbs

Komparator:

- placebo or standard treatment

Endpunkte:

- AUC of C-peptide, daily insulin dose and glycated hemoglobin (HbA1c) level

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase and Cochrane until 23 February 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane collaborative risk assessment tool for Randomized Trials (RoB)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 studies

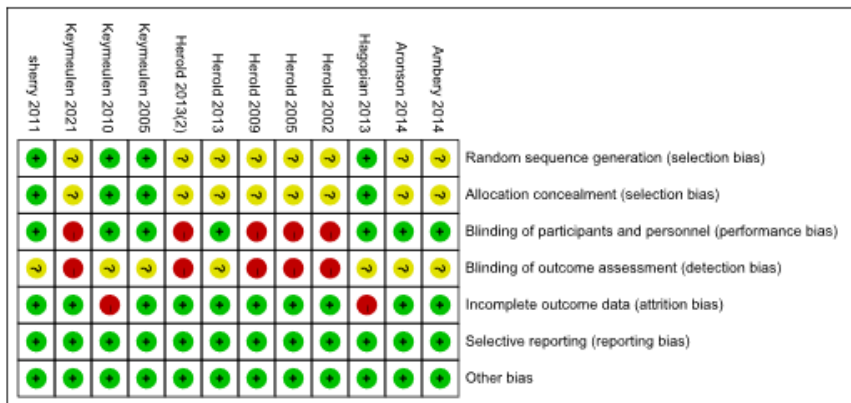
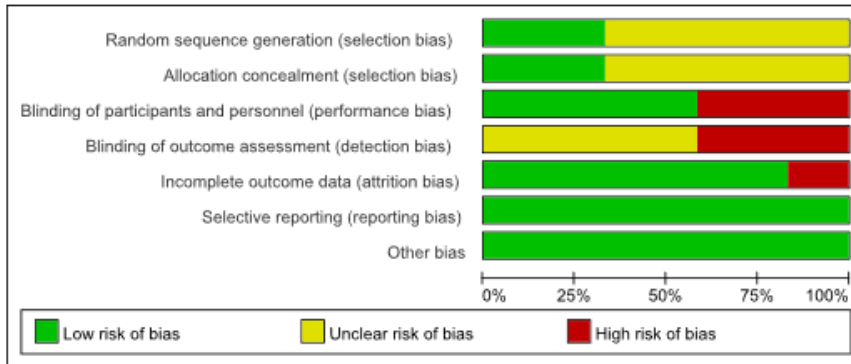
Charakteristika der Population/Studien:

- Seven studies of anti-CD3 mAbs used **teplizumab**, while five studies used oteelixzumab. The mean age of the participants was either <18 years (n = 5) or ≥18 years (n = 7). The most studies were undertaken in America or Europe and have been performed in participants with recent-onset T1D, generally defined as within 100 days of diagnosis.

One trial recruited the individuals with T1D after the recent-onset period. Two of included studies were follow-up studies to the other two studies. Two studies included three treatment groups with different doses.

Qualität der Studien:

Supplementary Fig. 1 Risk of bias summary: review of authors' judgements about each risk of bias item for each included study



Studienergebnisse:

Darstellung der Ergebnisse für teplizumab:

- Subgroup analyses of C-peptide AUC showed that the patients in subgroup of average age ≤ 18 years (MD= 0.26, 95% CI [0.13, 0.39], $P < 0.0001$) and treatment with teplizumab (MD= 0.22, 95% CI [0.11, 0.32], $P < 0.0001$) presented evidence of benefit for C-peptide AUC compared with the control group.

Supplementary Table 2 Subgroup analyses of C-peptide AUC¶

| Group | No. studies | Heterogeneity | | Meta-analysis | |
|-----------------------|-------------|---------------|--------------------|-------------------|---------|
| | | P | I ² (%) | MD(95%-CI) | P |
| Type of anti-CD3 mAbs | | | | | |
| Teplizumab | 6 | <0.00001 | 89 | 0.22(-0.11,-0.32) | <0.0001 |
| Otelixizumab | 4 | 0.02 | 71 | 0.02(-0.08,-0.13) | 0.66 |
| Age | | | | | |
| ≤18 years | 5 | <0.00001 | 87 | 0.26(0.13,-0.39) | <0.0001 |
| >18 years | 5 | 0.02 | 66 | 0.03(-0.03,-0.09) | 0.27 |

- Subgroup analyses of HbA_{1c}

Supplementary Table 3 Subgroup analyses of HbA_{1c}

| Group | No. studies | Heterogeneity | | Meta analysis | |
|-----------------------|-------------|---------------|--------------------|----------------------|----------|
| | | P | I ² (%) | MD (95% CI) | P |
| Type of anti-CD3 mAbs | | | | | |
| Teplizumab | 6 | 0.002 | 74 | -0.31 (-0.66, 0.05) | 0.09 |
| Otelixizumab | 3 | 0.27 | 23 | 0.13 (0.10, 0.17) | <0.00001 |
| Age | | | | | |
| ≤18 years | 5 | 0.007 | 72 | -0.38 (-0.75, -0.01) | 0.04 |
| >18 years | 4 | 0.45 | 0 | 0.13 (0.10, 0.17) | <0.00001 |

- The significant heterogeneity was reduced in most of subgroup analyses of daily insulin use (Supplementary Table 4). The age ≤18 years group (MD=-0.15, 95% CI [-0.18, -0.12], P< 0.00001) and treatment with teplizumab group (MD=-0.13, 95% CI [-0.19, -0.08], P< 0.00001) significantly decreased daily insulin use vs. Placebo.

Supplementary Table 4 Subgroup analyses of insulin use

| Group | No. studies | Heterogeneity | | Meta analysis | |
|-----------------------|-------------|---------------|--------------------|----------------------|----------|
| | | P | I ² (%) | MD (95% CI) | P |
| Type of anti-CD3 mAbs | | | | | |
| Teplizumab | 6 | 0.04 | 57 | -0.13 (-0.19, -0.08) | <0.00001 |
| Otelixizumab | 3 | 0.14 | 49 | -0.04 (-0.05, -0.03) | <0.00001 |
| Age | | | | | |
| ≤18 years | 5 | 0.21 | 31 | -0.15 (-0.18, -0.12) | <0.00001 |
| >18 years | 4 | 0.26 | 25 | -0.04 (-0.05, -0.03) | <0.00001 |

- Incidence of total adverse events (RR= 1.04, 95% CI [0.96, 1.13], P= 0.33) and serious adverse events (RR = 0.94, 95% CI [0.50, 1.77], P= 0.86) did not differ between antiCD3 mAbs and placebo
- AntiCD3 mAbs were associated with higher incidence of vomiting (RR = 2.29, 95% CI [1.51, 3.49], P= 0.0001), nausea (RR = 1.61, 95% CI [1.23, 2.10], P= 0.0006), rash (RR = 6.23, 95% CI [2.09, 18.56], P= 0.001), pyrexia (RR = 2.70, 95% CI [1.12, 6.53], P= 0.03) and headache (RR = 1.73, 95% CI [1.50, 2.00], P < 0.00001) when compared with placebo. There was no statistically significant difference regarding fatigue (RR = 1.63, 95% CI [0.97, 2.73], P= 0.07), myalgia (RR = 1.82, 95% CI [0.32, 10.17], P= 0.50) and hypoglycemia (RR = 1.37, 95% CI [0.79, 2.40], P= 0.27) between the two groups.

Fazit der Autoren

The findings of this meta-analysis of twelve RCTs (1870 participants) suggest anti-CD3 mAbs were superior to comparators in terms of increasing C-peptide AUC and reducing insulin use. The pooled results of HbA1c levels were non-significant. Treatment with anti-CD3 mAbs was associated with increased incidence of vomiting, nausea, rash, pyrexia and headache, but did not increase the odds of total adverse events and serious adverse events.

Tricco AC et al., 2021 [13].

Comparative efficacy and safety of ultra-long-acting, long-acting, intermediate-acting, and biosimilar insulins for type 1 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis.

Fragestellung

to evaluate the comparative efficacy and safety of ultra-long-/ long-/intermediate-acting insulin products and biosimilar insulin compared to human/animal insulin in adults with type 1 diabetes mellitus (T1DM).

Methodik

Population:

- adults with T1DM

Intervention/Komparator:

- ultra-long-/long-/intermediate-acting insulin, compared to each other, as well as biosimilar insulin compared to human/animal insulin

Endpunkte:

- glycemic control (glycated hemoglobin [A1c], FPG), all-cause mortality, diabetes-related morbidity (macrovascular, microvascular), health-related quality of life. Safety: weight change, hypoglycemia (all-cause, serious, minor, nocturnal), incident cancer, total adverse events (AEs), serious AEs, dropouts due to AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, and grey literature were searched from inception to March 27, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane ROB tool & Cochrane Effective Practice and Organization of Care (EPOC) tool for non-randomized controlled trials, and the Newcastle-Ottawa Scale for cohort studies

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 65 included studies (14,200 patients) ranged from 1984 to 2018. Sixty-four studies were RCTs, of which 41 (64%) were parallel RCTs and 23 (36%) were cross-over RCTs. One study was a non-randomized controlled trial

Charakteristika der Population/Studien:

Table 2 Study, Patient, Intervention, and Outcome Characteristics

| Characteristics | Number (% out of 65) |
|---|----------------------------|
| Study characteristics | |
| Setting | |
| Multi-national | 23 (35.4) |
| Multicenter | 14 (21.5) |
| Single center | 17 (26.2) |
| NR/unclear | 11 (16.9) |
| Continents | |
| Africa | 6 (9.2) |
| Asia | 6 (9.2) |
| Oceania | 6 (9.2) |
| Europe | 54 (83.1) |
| North America | 12 (18.5) |
| South America | 1 (1.5) |
| Study design | |
| RCTs | 64 (98.5) |
| Parallel RCTs | 41 (64.1) |
| Cross-over RCTs | 23 (35.9) |
| Non-RCT | 1 (1.5) |
| Year of publication (range) | 1984 to 2018 |
| Treatment period (range) | 0.14 weeks to 104.36 weeks |
| Sample size (range) | 8 to 749 |
| Patient characteristics | |
| Mean % female (range) | 40.0 (0 to 100) |
| Mean age, years (range) | 38.4 (22.8 to 54.0) |
| Mean A1c, % (range) | 8.0 (6.9 to 10.2) |
| Mean BMI, kg/m ² (range) | 24.9 (21.8 to 28.0) |
| Mean duration of T1DM, years (range) | 16.0 (8.1 to 26.9) |
| Intervention characteristics | |
| Basal class (basal insulin origin), basal frequency | |
| Intermediate-acting (animal and human) [NPH], bid | 1 (1.4) |
| Intermediate-acting (animal) [NPH], NR | 1 (1.4) |
| Intermediate-acting (human) [NPH], NR | 2 (2.9) |
| Intermediate-acting (animal) [NPH], od | 1 (1.4) |
| Intermediate-acting (human) [NPH], od | 13 (18.6) |
| Intermediate-acting (human) [NPH], bid | 21 (30) |
| Intermediate-acting (human) [NPH], qid | 2 (2.9) |
| Intermediate-acting (animal) [Lente], NR | 1 (1.4) |
| Intermediate-acting (human) [Lente], NR | 2 (2.9) |
| Intermediate-acting (animal) [Lente], bid | 2 (2.9) |
| Intermediate-acting (human) [Lente], bid | 3 (4.3) |
| Long-acting (human) [Detemir], od | 15 (21.4) |
| Long-acting (human) [Detemir], bid | 16 (22.9) |
| Long-acting (human) [Glargine], od | 42 (60) |
| Long-acting (human) [Glargine], bid | 2 (2.9) |
| Long-acting (biosimilar) [Glargine], od | 6 (4.3) |
| Ultra-long-acting (human) [Degludec], od | 17 (24.3) |
| Basal class | |
| Intermediate-acting | 46 (70.8) |
| Long-acting | 78 (120) |
| Ultra-long-acting | 17 (26.2) |
| Basal insulin type | |
| NPH | 38 (58.5) |
| Lente | 8 (12.3) |
| Glargine | 50 (76.9) |
| Detemir | 28 (43.1) |
| Degludec | 17 (26.2) |
| Outcome characteristics | |
| A1c | 51 (72.9) |
| AEs | 46 (65.7) |
| FPG | 42 (60) |
| Hypoglycemia | 61 (87.1) |
| LY | 3 (4.3) |
| Mortality | 17 (24.3) |
| QALY | 5 (7.1) |
| Quality of life | 10 (14.3) |
| Vascular complications | 16 (22.9) |
| Weight change | 58 (82.9) |

Abbreviations: A1c, glycated hemoglobin; AEs, adverse events; bid, twice a day; BMI, body mass index; FPG, fasting plasma glucose; LY, life years; NPH, neutral protamine Hagedorn; NR, not reported; od, once a day; qid, four times a day; QALY, quality-adjusted life years; RCT, randomized controlled trial; T1DM, Type 1 diabetes mellitus

Qualität der Studien:

- A score of unclear/high ROB was given for the majority of RCTs regarding allocation concealment (75%), blinding of participants and personnel (78%), blinding of outcome assessment (44%), incomplete outcome data (28%), selective reporting (63%), and “other” bias (e.g., funding bias, 92%).
- A single nonrandomized controlled trial was assessed using the Cochrane EPOC ROB Tool, which scored unclear for 7/9 items and high ROB for random sequence generation and incomplete outcome data

Studienergebnisse:

- Both ultra-long-acting and long-acting insulin were superior to intermediate-acting insulin in reducing A1c, FPG, weight gain, and the incidence of major, serious, or nocturnal hypoglycemia.
- For fasting blood glucose, long-acting once a day (od) was superior to long-acting twice a day (bid) (MD - 0.44, 95% CI: - 0.81 to - 0.06) and ultra-long-acting od was superior to long-acting bid (MD - 0.73, 95% CI - 1.36 to - 0.11).
- For weight change, long-acting od was inferior to long-acting bid (MD 0.58, 95% CI: 0.05 to 1.10) and long-acting bid was superior to long-action biosimilar od (MD - 0.90, 95% CI: - 1.67 to - 0.12).

Fazit der Autoren

In conclusion, ultra-long-acting and long-acting insulin were superior to intermediate-acting insulin. Furthermore, long-acting od is more effective than long-acting bid and ultra-long-acting od is more effective than long-acting bid for fasting blood glucose. For weight change, long-acting od was less effective than long-acting bid and long-acting bid was more effective than long-action biosimilar od. Our results can be used by patients and healthcare providers to tailor their choice of insulin treatment according to a desired outcome. To attain the WHO goal, policy-makers must activate policies supporting access to insulins by making them accessible and affordable.

3.3 Leitlinien

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), 2023 [4,5].

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Therapie des Typ-1-Diabetes; S3-Leitlinie, Langfassung, Version 5.1.

Zielsetzung/Fragestellung

Therapie für Patienten mit Typ 1-Diabetes mellitus.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- 31.03.2023

LoE/GoR

| Evidenzklassen (EK) | |
|---------------------|--|
| Ia | Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien |
| Ib | Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie |
| IIa | Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisation |
| IIb | Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, nicht randomisierten und nicht kontrollierten klinischen Studie, z. B. Kohortenstudie |
| III | Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller, deskriptiver Studien, wie z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fall-Kontroll-Studien |
| IV | Evidenz aufgrund von Berichten der Experten-Ausschüsse oder Expertenmeinungen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten |

| Evidenzempfehlungen für therapeutische Studien | |
|--|---|
| 1a | Systematische Reviews von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) |
| 1b | Individuelle RCT |
| 1c | Alles-oder-nichts-Untersuchungen |
| 2a | Systematische Reviews von Kohortenstudien |
| 2b | Individuelle Kohortenstudien, einschl. RCT niedriger Qualität |
| 2c | Outcomes research; ökologische Studien |
| 3a | Systematische Reviews von Fall-Kontroll-Studien |
| 3b | Individuelle Fall-Kontroll-Studien |
| 4 | Fallberichte oder -serien; Kohortenstudien niedriger Qualität |
| 5 | Expertenmeinung ohne eindeutige kritische Bewertung |

| Nomenklatur | Beschreibung | Empfehlungsgrad |
|-------------|-------------------|-----------------|
| Soll | Starke Empfehlung | A |
| Sollte | Empfehlung | B |
| Kann | offen | 0 |

Empfehlungen

Strategien der Insulintherapie

| Empfehlungen (bestätigt 2023) | Empfehlungsgrad |
|---|-------------------------|
| <p>5-8 (bestätigt 2023)</p> <p>Die intensivierte Insulintherapie ist der Behandlungsstandard bei Menschen mit Typ-1-Diabetes.</p> <p><i>[Boer 2008 EK Ib und EK IIa; Cleary 2006 EK III; DCCT Research Group 1993 EK Ib; Nathan 2005 EK IIb; Wang 1993 EK Ib; White 2008 EK III] (starker Konsens)</i></p> | <p>Statement</p> |
| <p>5-9 (bestätigt 2023)</p> <p>Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes soll die Insulintherapie im Rahmen einer strukturierten Diabetesbetreuung erfolgen. Ebenso soll die Schulung strukturiert erfolgen.</p> <p><i>[Bundesärztekammer 2012 EK IV; DCCT Research Group 1993 EK Ib]</i></p> | <p>A</p> |
| Empfehlungen (bestätigt 2023) | Empfehlungsgrad |
| <p>5-10</p> <p>Zur Therapie von Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen Humaninsuline (Normalinsulin oder Humaninsuline mit Verzögerungsprinzip) oder Insulinanaloga (kurzwirksame oder langwirksame) eingesetzt werden.</p> <p><i>[Ashwell 2008 EK Ib; Bühn 2016; Hermansen 2004 EK Ib; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2007 EK Ia; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2010 EK Ia; Monami 2009 EK Ia; Mullins 2007 EK Ia; Singh 2009 EK Ia] (starker Konsens)</i></p> | <p>A</p> |

Insulinpumpen- und AID-Therapie

| Empfehlungen | Empfehlungsgrad |
|---|-------------------------|
| <p>5-15</p> <p>Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes soll der Einsatz einer Insulinpumpentherapie mit AID-Algorithmus bei Nichterreichen der individuellen Therapieziele unter intensivierter Insulintherapie trotz CGM empfohlen werden. Die Wahl der Therapieform soll nach den Grundsätzen der partizipativen Entscheidungsfindung getroffen werden.</p> <p><i>[Beck 2017 EK Ia; Jiao 2022 EK Ia; Pease 2020 EK Ia]</i></p> | <p>A</p> |
| <p>5-16</p> <p>Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes soll bei häufigen Hypoglykämien bzw. bei rezidivierenden schweren Hypoglykämien unter intensivierter Insulintherapie mit CGM der Einsatz einer Insulinpumpentherapie mit AID-Algorithmus angeboten werden.</p> <p><i>[Beck 2017 EK Ia; Jiao 2022 EK Ia; Pease 2020 EK Ia]</i></p> | <p>A</p> |
| <p>5-17</p> <p>Bei einer laufenden manuellen Insulinpumpentherapie soll bei Nichterreichen der individuellen Therapieziele ein kompatibler CGM-Sensor und ein AID-Algorithmus angeboten werden.</p> <p><i>[Beck 2017 EK Ia; Jiao 2022 EK Ia; Pease 2020 EK Ia]</i></p> | <p>A</p> |
| <p>5-18</p> <p>Voraussetzungen für den Beginn einer Insulinpumpen- oder AID-Therapie bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherstellung der Betreuung durch eine diabetologische Einrichtung mit entsprechender Erfahrung in der Anwendung von Insulinpumpen und AID-Systemen; | <p>Statement</p> |

| Empfehlungen | Empfehlungsgrad |
|--|------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> Schulung zur Insulinpumpen- und AID-Therapie durch ein diabetologisches Schulungsteam (zusätzlich zur technischen Einweisung durch den Hersteller). <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p> | |
| <p>5-19</p> <p>Bei der Auswahl einer Insulinpumpe mit AID-Algorithmus sind zu berücksichtigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> CE-Zertifizierung unter Berücksichtigung von Lebensalter, ggf. bestehender Komorbiditäten oder einer Schwangerschaft, Ausreichende Messgenauigkeit des kompatiblen CGM-Sensors im Einzelfall, Anwenderpräferenz und notwendige Funktionalität, um den individuellen Lebensumständen gerecht zu werden. <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p> | Statement |
| <p>5-20</p> <p>Eine manuelle Insulinpumpentherapie <u>ohne</u> AID-Algorithmus soll empfohlen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> falls kein geeignetes CGM-System verfügbar ist (z. B. individuelle Messgenauigkeit, Pflasterallergie) oder falls der Mensch mit Diabetes nicht mit den verfügbaren AID-Systemen zurechtkommt oder diese nicht wünscht. <p><i>[Jeitler 2008 EK Ia; Pickup 2008 EK IIb]</i></p> | A |

Orale Antidiabetika bei Typ-1-Diabetes

| Empfehlungen (bestätigt 2023) | Empfehlungsgrad |
|--|-----------------|
| <p>6-13</p> <p>Für das alleinige Therapieziel einer Verbesserung der glykämischen Kontrolle sollte der zusätzliche Einsatz von Metformin bei Menschen mit Typ-1-Diabetes nicht erfolgen.</p> <p><i>[Petrie 2017 EK Ib/LoE 1-]</i></p> | B |
| <p>6-14 (bestätigt 2023)</p> <p>Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes, bei denen kardiovaskuläre Risikofaktoren, Übergewicht/Adipositas und eine Insulinresistenz vorliegen, kann die zusätzliche Gabe von Metformin wegen vorteilhafter Effekte auf das LDL-Cholesterin, das Körpergewicht sowie auf Surrogatparameter der Arteriosklerose erwogen werden.</p> <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p> | 0 |

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), 2023 [2,3].

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter; S3-Leitlinie, Langfassung, Version 4.

Zielsetzung/Fragestellung

Therapie des Typ-1-Diabetes im Kindes- und Jugendalter.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- November 16, 2021

LoE/GoR

| Evidenzklassen (EK) | |
|---------------------|--|
| Ia | Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien |
| Ib | Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie |
| IIa | Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung |
| IIb | Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, nicht randomisierten und nicht kontrollierten klinischen Studie, z. B. Kohortenstudie |
| III | Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller, deskriptiver Studien, wie z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fall-Kontroll-Studien |
| IV | Evidenz aufgrund von Berichten der Experten-Ausschüsse oder Expertenmeinungen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten |

| Nomenklatur | Beschreibung | Empfehlungsgrad |
|---------------------|-------------------|-----------------|
| Soll | Starke Empfehlung | A |
| Sollte | Empfehlung | B |
| Kann erwogen werden | offen | 0 |

Empfehlungen

| Empfehlung | Empfehlungsgrad |
|--|-----------------|
| <p>4-4</p> <p>Bei schwerer Stoffwechsellentgleisung soll primär eine Insulintherapie erfolgen.</p> <p>Expertenkonsens (starker Konsens)</p> | A |

Insulintherapie

| Empfehlung | Empfehlungsgrad |
|---|--------------------------|
| <p>5-1</p> <p>a)</p> <p>Der Behandlungsstandard bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes soll die intensivierete Insulintherapie sein.</p> <p>[Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1995 EK Ib; Musen 2008 EK Ib; Nathan 2005 EK Ib; White 2008 EK Ib]</p> <p>Evidenzbasiert (starker Konsens)</p> | A |
| <p>b)</p> <p>Jede Insulintherapie soll im Rahmen einer umfassenden individuellen Diabetesberatung und mit Unterstützung der Familie durchgeführt werden (siehe Kapitel 11 Diabetesschulung).</p> <p>Expertenkonsens (starker Konsens)</p> | A |
| <p>c)</p> <p>Ein AID-System sollte allen Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes und Insulinpumpentherapie angeboten werden, wenn sie oder ihre Eltern / Betreuer in der Lage sind, diese Therapieform sicher anzuwenden.</p> <p>Die Auswahl des AID-Systems soll individuell, nach den Erfordernissen und den Umständen des jeweiligen Patienten und nach den aktuellen Zulassungen erfolgen (=> siehe Kapitel 6 Diabetes und Technologie).</p> <p>[Isganaitis 2021 EK Ib; Kanapka 2021 EK IIa; Ware 2022 EK Ib]</p> <p>Evidenzbasiert (starker Konsens)</p> | B A |

Abbildung 1: Vergleich der Attribute verschiedener Ansätze der Insulintherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes entsprechend der Empfehlungen bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes

| Injizierte Insulintherapie | Flexibilität | Niedriges Risiko für Hypoglykämie | Höhere Kosten |
|---|--------------|-----------------------------------|---------------|
| ICT mit LWA + SWA or USWA | +++ | +++ | +++ |
| ICT mit NPH +SWA or USWA oder schnellwirksamen (Normal) insulin | ++ | + | + |
| Unflexible Injektionsregime die bei Kindern nicht angewendet wird (bzw. für Fälle wo keine andere Therapie möglich ist) | | | |
| Zwei Injektionen NPH + schnellwirksames (Normal) Insulin oder Mischinsulin | +/- | +/- | +/- |
| | | | |
| Continuierliche Insulininfusion (CSII) | Flexibilität | Niedriges Risiko für Hypoglykämie | Höhere Kosten |
| Automatische-Insulindosierungs (AID)-Systeme | +++++ | +++++ | +++++ |
| Insulinpumpe mit (prädiktiver) Insulinsuspension zum Hypo-Schutz | ++++ | ++++ | ++++ |
| Insulinpumpe ohne Automation | +++ | +++ | ++++ |

Abkürzungen: LWA=langwirksame Analoga; SWA=schnellwirksame Analoga; USWA=ultra schnellwirksame Analoga

Abbildung 2: Prinzipien des Vorgehens der Insulintherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes in Analogie zu den Empfehlungen des Vorgehens bei Erwachsenen [Holt 2021]

Insulinarten und Insulinkonzentration

| Empfehlung | Empfehlungsgrad |
|---|-----------------|
| <p>5-2</p> <p>Zur intravenösen Insulinbehandlung sollte Normalinsulin verwendet werden.</p> <p>Expertenkonsens (Konsens)</p> | B |
| <p>5-3</p> <p>Ultraschnellwirksame sowie schnellwirksame Insulinanaloga und kurzwirksames Humaninsulin zeigen bei Kindern Unterschiede bezüglich Wirkungsbeginn und Wirkdauer und sollten je nach Situation zur prandialen Substitution bei Kindern und Jugendlichen flexibel bei der intensivierten Insulintherapie verwendet werden.</p> <p>[Bode 2019 EK Ib; Danne 2003 EK Ib; Danne 2007 EK IIa; Wadwa 2023 EK Ib]</p> <p>Evidenzbasiert (starker Konsens)</p> | B |

| Empfehlung | Empfehlungsgrad |
|--|-----------------|
| <p>5-4</p> <p>In der Insulinpumpentherapie sollten ultraschnellwirksame oder schnellwirksame Insulinanaloga verwendet werden. Die jeweiligen Zulassungsbeschränkungen für verschiedene Pumpenmodelle sind zu beachten.</p> <p>Expertenkonsens (starker Konsens)</p> | B |

| Empfehlung | Empfehlungsgrad |
|--|-----------------|
| <p>5-5</p> <p>Sowohl NPH-Insulin als auch langwirksame Insulinanaloga der ersten und zweiten Generation können zur basalen Insulinsubstitution bei Kindern und Jugendlichen bei intensivierter Insulintherapie individuell eingesetzt werden.</p> <p>[Chase 2008 EK Ib; Danne 2013 EK Ib; Danne 2020 EK Ib; Hemmingsen 2021 EK Ia; Liu 2016 EK Ib; Robertson 2007 EK Ib; Schober 2001 EK Ib; Thalange 2013 EK Ib; Urakami 2017 EK Ib]</p> <p>Evidenzbasiert (starker Konsens)</p> | 0 |

Adjunktive Therapie mit Metformin, SGLT2-Inhibitoren und anderen Medikamenten

| Empfehlung | Empfehlungsgrad |
|--|-----------------|
| <p>5-6</p> <p>Adjunktive medikamentöse, blutzuckersenkende Therapien, wie Metformin oder SGLT-2-Hemmer, sollten bei Typ-1-Diabetes im Kindes- und Jugendalter in der Regel nicht empfohlen werden.</p> <p>[Libman 2015 EK Ib; Liu 2020 EK Ia]</p> <p>Evidenzbasiert (starker Konsens)</p> | B |

American Diabetes Association (ADA), 2024 [1].

Standards of Care in Diabetes-2024.

Zielsetzung/Fragestellung

Management of DM.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Medline, and EMBASE were searched for the time periods of 1 June 2022 to 21 July 2023

LoE/GoR

| Level of evidence | Description |
|-------------------|---|
| A | <p>Clear evidence from well-conducted, generalizable randomized controlled trials that are adequately powered, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidence from a well-conducted multicenter trial • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis <p>Supportive evidence from well-conducted randomized controlled trials that are adequately powered, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis |
| B | <p>Supportive evidence from well-conducted cohort studies, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidence from a well-conducted prospective cohort study or registry • Evidence from a well-conducted meta-analysis of cohort studies <p>Supportive evidence from a well-conducted case-control study</p> |
| C | <p>Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidence from randomized clinical trials with one or more major or three or more minor methodological flaws that could invalidate the results • Evidence from observational studies with high potential for bias (such as case series with comparison with historical controls) • Evidence from case series or case reports <p>Conflicting evidence with the weight of evidence supporting the recommendation</p> |
| E | Expert consensus or clinical experience |



Recommendations

Pharmacologic Therapy for Adults With Type 1 Diabetes

Recommendations

9.1 Treat most adults with type 1 diabetes with continuous subcutaneous insulin infusion or multiple daily doses of prandial (injected or inhaled) and basal insulin. **A**

9.2 For most adults with type 1 diabetes, insulin analogs (or inhaled insulin) are preferred over injectable human insulins to minimize hypoglycemia risk. **A**

9.3 Early use of continuous glucose monitoring is recommended for adults with type 1 diabetes to improve glycemic outcomes and quality of life and minimize hypoglycemia. **B**

9.4 Automated insulin delivery systems should be considered for all adults with type 1 diabetes. **A**

9.5 To improve glycemic outcomes and quality of life and minimize hypoglycemia risk, most adults with type 1 diabetes should receive education on how to match mealtime insulin doses to carbohydrate intake and, additionally, to fat and protein intake. They should also be taught how to modify the insulin dose (correction dose) based on concurrent glycemia, glycemic trends (if available), sick-day management, and anticipated physical activity. **B**

9.6 Glucagon should be prescribed for all individuals taking insulin or at high risk for hypoglycemia. Family, caregivers, school personnel, and others providing support to these individuals should know its location and be educated on how to administer it. Glucagon preparations that do not require reconstitution are preferred. **E**

9.7 Insulin treatment plan and insulin-taking behavior should be reevaluated at regular intervals (e.g., every 3–6 months) and adjusted to incorporate specific

factors that impact choice of treatment and ensure achievement of individualized glycemic goals. **E**

Children & adolescents

Diabetes Self-Management Education and Support

Recommendation

14.1 Youth with type 1 diabetes and their parents/caregivers (for individuals aged <18 years) should receive culturally sensitive and developmentally appropriate individualized diabetes self-management education and support according to national standards at diagnosis and routinely thereafter. **B**



Nutrition Therapy

Recommendations

14.2 Individualized medical nutrition therapy is recommended for youth with type 1 diabetes as an essential component of the overall treatment plan. **A**

14.3 Monitoring carbohydrate intake, whether by carbohydrate counting or experience-based estimation, is a key component to optimizing glycemic management. **B**

14.4 Meal composition impacts postprandial glucose excursions. Education on the impact of high-fat and high-protein meals and the adjustment of insulin dosing is necessary. **A**

14.5 Comprehensive nutrition education at diagnosis, with at least annual updates and as needed, by an experienced registered dietitian nutritionist is recommended to assess caloric and nutrition intake in

include reducing prandial insulin dosing for the meal/snack preceding (and, if needed, following) exercise, reducing basal insulin doses, increasing carbohydrate intake, eating bedtime snacks, and/or using CGM. Treatment for hypoglycemia should be accessible before, during, and after engaging in activity. **C**

Physical Activity and Exercise

Recommendations

14.6 Physical activity is recommended for all youth with type 1 diabetes with the goal of 60 min of moderate- to vigorous-intensity aerobic activity daily, with vigorous muscle-strengthening and bone-strengthening activities at least 3 days per week. **C**

14.7 Frequent glucose monitoring before, during, and after exercise, via blood glucose meter or continuous glucose monitoring (CGM), is important to prevent, detect, and treat hypoglycemia and hyperglycemia associated with exercise. **C**

14.8 Youth and their parents/caregivers should receive education on goals and management of glycemia before, during, and after physical activity, individualized according to the type and intensity of the planned physical activity. **E**

14.9 Youth and their parents/caregivers should be educated on strategies to prevent hypoglycemia during, after, and overnight following physical activity and exercise, which may



Glycemic Monitoring, Insulin Delivery, and Goals

Recommendations

14.17 All youth with type 1 diabetes should monitor glucose levels multiple times daily (up to 6–10 times/day by blood glucose meter or CGM), including prior to meals and snacks, at bedtime, and as needed for safety in specific situations such as physical activity, driving, or the presence of symptoms of hypoglycemia. **B**

14.18 Real-time CGM **A** or intermittently scanned CGM **E** should be offered for diabetes management at diagnosis or as soon as possible in youth with diabetes on multiple daily injections or insulin pump therapy who are capable of using the device safely (either by themselves or with caregivers). The choice of device should be made based on the individual's and family's circumstances, desires, and needs.

14.19 Automated insulin delivery (AID) systems should be offered for diabetes management to youth with type 1 diabetes who are capable of using the device safely (either by themselves or with caregivers). The choice of device should be made based on the individual's and family's circumstances, desires, and needs. **A**

14.20 Insulin pump therapy alone should be offered for diabetes management to youth on multiple daily injections with type 1 diabetes who are capable of using the device safely (either by themselves or with caregivers) if unable to use AID systems. The choice of device should be made based on the individual's and family's circumstances, desires, and needs. **A**

14.21 Students must be supported at school in the use of diabetes technology, including continuous glucose monitors, insulin pumps, connected insulin pens, and AID systems as prescribed by their diabetes care team. **E**

14.22 A1C goals must be individualized and reassessed over time. An A1C of <7% (<53 mmol/mol) is appropriate for many children and adolescents. **B**

14.23 Less stringent A1C goals (such as <7.5% [<58 mmol/mol]) may be appropriate for youth who cannot articulate symptoms of hypoglycemia; have hypoglycemia unawareness; lack access to analog insulins, advanced insulin delivery technology, and/or CGM; cannot check blood glucose regularly; or have nonglycemic factors that increase A1C (e.g., high glycators). **B**

14.24 Even less stringent A1C goals (such as <8% [<64 mmol/mol]) may be appropriate for individuals with a history of severe hypoglycemia, limited life expectancy, or where the harms of treatment are greater than the benefits. **B**

14.25 Health care professionals may reasonably suggest more stringent A1C goals (such as <6.5% [<48 mmol/mol]) for selected individuals if they can be achieved without significant hypoglycemia, negative impacts on well-being, or undue burden of care or in those who have nonglycemic factors that decrease A1C (e.g., lower erythrocyte life span). Lower goals may also be appropriate during the honeymoon phase. **B**

14.26 CGM metrics derived from continuous glucose monitor use over the most recent 14 days (or longer for youth with more glycemic variability), including time in range (70–180 mg/dL [3.9–10.0 mmol/L]), time below range (<70 mg/dL [<3.9 mmol/L] and <54 mg/dL [<3.0 mmol/L]), and time above range (>180 mg/dL [>10.0 mmol/L] and >250 mg/dL [>13.9 mmol/L]), are recommended to be used in conjunction with A1C whenever possible. **E**



Pharmacologic Management

Recommendations

14.63 Initiate pharmacologic therapy, in addition to behavioral counseling for healthful nutrition and physical activity changes, at diagnosis of type 2 diabetes. **A**

14.64 In individuals with incidentally diagnosed or metabolically stable diabetes (A1C <8.5% [<69 mmol/mol] and asymptomatic), metformin is the initial pharmacologic treatment of choice if renal function is normal. **A**

14.65 Youth with marked hyperglycemia (blood glucose ≥ 250 mg/dL [≥ 13.9 mmol/L], A1C $\geq 8.5\%$ [≥ 69 mmol/mol]) without acidosis at diagnosis who are symptomatic with polyuria, polydipsia, nocturia, and/or weight loss should be treated initially with long-acting insulin while metformin is initiated and titrated. **B**

14.66 In individuals with ketosis/ketoacidosis, treatment with subcutaneous or intravenous insulin should be initiated to rapidly correct the hyperglycemia and the metabolic derangement. Once acidosis is resolved, metformin should be initiated while subcutaneous insulin therapy is continued. **A**

14.67 In individuals presenting with severe hyperglycemia (blood glucose ≥ 600 mg/dL [≥ 33.3 mmol/L]), consider assessment for hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. **A**

14.68 If glycemic goals are no longer met with metformin (with or without long-acting insulin), glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist therapy and/or empagliflozin should be considered in children 10 years of age or older. **A**

14.69 When choosing glucose-lowering or other medications for youth with overweight or obesity and type 2

diabetes, consider medication-taking behavior and the medications' effect on weight. **E**

14.70 For youth not meeting glycemic goals, maximize noninsulin therapies (metformin, a GLP-1 receptor agonist, and empagliflozin) before initiating and/or intensifying insulin therapy plan. **E**

14.71 In individuals initially treated with insulin and metformin and/or other glucose lowering medications who are meeting glucose goals based on blood glucose monitoring or CGM, insulin can be tapered over 2–6 weeks by decreasing the insulin dose 10–30% every few days. **B**

NICE, 2015 [10,11].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management.

Zielsetzung/Fragestellung

Management of Typ 1 DM.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- 2022

LoE/GoR

- Interventionen werden mittels GRADE-Methodik bewertet und in SoF-Tabellen dargestellt.

Sonstige methodische Hinweise

- Last updated: 17 August 2022

Recommendations

Insulin therapy

- 1.7.1: Offer multiple daily injection basal–bolus insulin regimens as the insulin injection regimen of choice for all adults with type 1 diabetes. Provide guidance on using this regimen. [2015]
- 1.7.2: Do not offer adults newly diagnosed with type 1 diabetes non-basal–bolus insulin regimens (that is, twice-daily mixed, basal only or bolus only). [2015]
- 1.7.3: Offer twice-daily insulin detemir as basal insulin therapy for adults with type 1 diabetes. [2021]
- 1.7.4: Consider 1 of the following as an alternative basal insulin therapy to twice-daily insulin detemir for adults with type 1 diabetes:
 - an insulin regimen that is already being used by the person if it is meeting their agreed treatment goals (such as meeting their HbA1c targets or time in target glucose range and minimising hypoglycaemia)
 - once-daily insulin glargine (100 units/ml) if insulin detemir is not tolerated or the person has a strong preference for once-daily basal injections
 - once-daily insulin degludec (100 units/ml) if there is a particular concern about nocturnal hypoglycaemia
 - once-daily ultra-long-acting insulin such as degludec (100 units/ml) for people who need help from a carer or healthcare professional to administer injections.

There is a risk of severe harm and death due to inappropriately withdrawing insulin from pen devices. See NHS England's patient safety alert for further information. [2021]

- 1.7.5: When starting an insulin for which a biosimilar is available, use the product with the lowest acquisition cost. [2021]
- 1.7.7: When people are already using an insulin for which a lower cost biosimilar is available, discuss the possibility of switching to the biosimilar. Make a shared decision with the person after discussing their preferences. [2021]
- 1.7.8: Consider other basal insulin regimens for adults with type 1 diabetes only if the regimens in recommendations 1.7.3 and 1.7.4 do not meet their agreed treatment goals. When choosing an alternative insulin regimen, take account of:
 - the person's preferences
 - comorbidities
 - risk of hypoglycaemia and diabetic ketoacidosis
 - any concerns around adherence
 - acquisition cost. [2021]
- ➔ Full details of the evidence and the committee's discussion are in evidence review A: long-acting insulins in type 1 diabetes, 2021.
- 1.7.11: Offer rapid-acting insulin analogues that are injected before meals, rather than rapid-acting soluble human or animal insulins, for mealtime insulin replacement for adults with type 1 diabetes. [2015]
- 1.7.12: Do not advise routine use of rapid-acting insulin analogues after meals for adults with type 1 diabetes. [2015]
- 1.7.13: If an adult with type 1 diabetes has a strong preference for an alternative mealtime insulin, respect their wishes and offer the preferred insulin. [2015]
- 1.7.14: Consider a twice-daily human mixed insulin regimen for adults with type 1 diabetes if a multiple daily injection basal–bolus insulin regimen is not possible and a twice-daily mixed insulin regimen is used. [2015]
- 1.7.15: Consider a trial of a twice-daily analogue mixed insulin regimen if an adult using a twice-daily human mixed insulin regimen has hypoglycaemia that affects their quality of life. [2015]
- 1.7.18: Consider adding metformin to insulin therapy for adults with type 1 diabetes if:
 - they have a BMI of 25 kg/m² or above (23 kg/m² or above for people from South Asian and related family backgrounds) and
 - they want to improve their blood glucose control while minimising their effective insulin dose.

In August 2015, this was an off-label use of metformin. See NICE's information on prescribing medicines. [2015]

NICE, 2015 [9].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management.

Zielsetzung/Fragestellung

Management of Typ 1 DM in children and young people.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- 2023

LoE/GoR

- Interventionen werden mittels GRADE-Methodik bewertet und in SoF-Tabellen dargestellt.

Sonstige methodische Hinweise

- Last updated: 11. May 2023

Recommendations

Insulin therapy

- 1.2.17 Discuss the choice of insulin regimen with the child or young person and their family:
 - explain the advantages and disadvantages of the different options
 - discuss their personal circumstances and preferences
 - help them to make an informed decision between the options that are available to them. [2015]
- 1.2.18 Offer children and young people with type 1 diabetes a multiple daily injection basal-bolus insulin regimen from diagnosis. [2015]
- 1.2.19 If multiple daily insulin injections are not appropriate for a particular child or young person, consider an insulin pump, as recommended in the NICE technology appraisal guidance on continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus. [2015]
- 1.2.20 Encourage children and young people with type 1 diabetes who are having multiple daily insulin injections to adjust the insulin dose if appropriate after each blood glucose measurement. [2004, amended 2015]
- 1.2.21 Tell children and young people with type 1 diabetes who are having multiple daily insulin injections to inject rapid-acting insulin analogues before eating. Explain that this

reduces blood glucose levels after meals and will help them optimise their blood glucose levels. [2004, amended 2015]

- 1.2.22 When children and young people start on an insulin pump, train them and their families and carers how to use it. A specialist team should provide ongoing support. [2004, amended 2015]
- 1.2.23 Specialist teams should agree a common core of advice to give insulin pump users. [2004, amended 2015]
- 1.2.24 For children and young people with type 1 diabetes who are using twicedaily injection regimens, encourage them to adjust the insulin dose according to the general trend in their pre-meal, bedtime and occasional night-time blood glucose. [2004, amended 2015]
- 1.2.25 Explain to children and young people with newly diagnosed type 1 diabetes and their families or carers that:
 - they may have a partial remission phase (a 'honeymoon period') when they start using insulin
 - during this time, they may only need a low dosage of insulin (0.5 units/kg body weight/day) to maintain an HbA1c level of less than 48 mmol/mol (6.5%). [2004, amended 2015]
- 1.2.30 Provide children and young people with type 1 diabetes rapid-acting insulin analogues to use during intercurrent illness or episodes of hyperglycaemia. [2015]

Oral medicines

- 1.2.32 Only use metformin in combination with insulin within research studies because it is uncertain whether this combination improves blood glucose management. [2004]
- 1.2.33 Do not offer children and young people with type 1 diabetes acarbose or sulfonylureas (glibenclamide, gliclazide, glipizide, tolbutamide) in combination with insulin, because they may increase the risk of hypoglycaemia without improving blood glucose management. [2004, amended 2015]

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 1 of 12, January 2024)
am 04.01.2024

| # | Suchfrage |
|---|---|
| 1 | [mh "Diabetes Mellitus, Type 1"] |
| 2 | (diabet* OR dm):ti,ab,kw |
| 3 | ((type NEXT 1) or (type NEXT i)):ti,ab,kw |
| 4 | #2 and #3 |
| 5 | (t1dm OR tidm OR t1d OR dmt1 OR dmti):ti,ab,kw |
| 6 | #1 OR #4 OR #5 |
| 7 | #6 with Cochrane Library publication date from Jan 2019 to present, in Cochrane Reviews |

Systematic Reviews in PubMed am 04.01.2024

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

| # | Suchfrage |
|---|---|
| 1 | "diabetes mellitus, type 1/therapy"[mh] |
| 2 | (diabet*[tiab]) OR dm[tiab] |
| 3 | ("type 1"[tiab]) OR "type I"[tiab] |
| 4 | (#2) AND #3 |
| 5 | ((t1dm[tiab]) OR tidm[tiab]) OR t1d[tiab] OR dmt1[tiab] OR dmti[tiab] |
| 6 | (#4) OR #5 |
| 7 | (#6) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])) |
| 8 | (#1) OR #7 |
| 9 | (#8) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND |

| # | Suchfrage |
|----|---|
| | criteri*[tiab] OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab]) |
| 10 | ((#9) AND ("2019/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp])) |
| 11 | (#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt]) |

Leitlinien in PubMed am 04.01.2024

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

| # | Suchfrage |
|---|---|
| 1 | diabetes mellitus, type 1[MeSH Major Topic] |
| 2 | (diabet*[ti]) OR dm[ti] |
| 3 | ("type 1"[ti]) OR "type I"[ti] |
| 4 | (#2) AND #3 |
| 5 | ((t1dm[ti]) OR tidm[ti]) OR t1d[ti] OR dmt1[ti] OR dmti[ti] |
| 6 | (#1 OR #4 OR #5) |
| 7 | (#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti]) |
| 8 | ((#7) AND ("2019/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp])) |
| 9 | (#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt]) |

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 08.01.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **American Diabetes Association (ADA).** Standards of care in diabetes-2024. Diabetes Care 2024;47(1):1-328.
2. **Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG).** Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter; S3-Leitlinie, Langfassung, Version 4 [online]. AWMF-Registernummer 057-016. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2023. [Zugriff: 08.01.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-016l_S3_Diagnostik-Therapie-Verlaufskontrolle-Diabetes-mellitus-Kinder-Jugendliche_2023-11.pdf.
3. **Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG).** Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter; S3-Leitlinie, Leitlinienreport, Version 4 [online]. AWMF-Registernummer 057-016. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2023. [Zugriff: 08.01.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-016m_S3_Diagnostik-Therapie-Verlaufskontrolle-Diabetes-mellitus-Kinder-Jugendliche_2023-11.pdf.
4. **Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG).** Therapie des Typ-1-Diabetes; S3-Leitlinie, Langfassung, Version 5.1 [online]. AWMF-Registernummer 057-013. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2023. [Zugriff: 08.01.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-013l_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes_2023-09_1.pdf.
5. **Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG).** Therapie des Typ-1-Diabetes; S3-Leitlinie, Leitlinienreport, Version 5.0 [online]. AWMF-Registernummer 057-013. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2023. [Zugriff: 08.01.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-013m_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes_2023-09_1.pdf.
6. **Dong ZY, Feng JH, Zhang JF.** Efficacy and tolerability of insulin degludec versus other long-acting basal insulin analogues in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Clin Ther 2022;44(11):1520-1533.
7. **Hemmingsen B, Metzendorf MI, Richter B.** (Ultra-)long-acting insulin analogues for people with type 1 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2021(3):Cd013498. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013498.pub2>.
8. **Liu Y, Li W, Chen Y, Wang X.** Anti-CD3 monoclonal antibodies in treatment of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Endocrine 2023 [Online ahead of print].
9. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management [online]. Last updated: 11. May 2023. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 08.01.2024]. (NICE guideline; Band NG18). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng18/resources/diabetes-type-1-and-type-2-in-children-and-young-people-diagnosis-and-management-pdf-1837278149317>.

10. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Evidence reviews for long-acting insulins in type 1 diabetes. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. Evidence review A [online]. NICE Evidence Reviews Collection. London (GBR): NICE; 2021. [Zugriff. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17/evidence/a-longacting-insulins-in-type-1-diabetes-pdf-9196139918>].
11. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management [online]. Last updated: 17. August 2022. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 08.01.2024]. (NICE guideline; Band NG17). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17/resources/type-1-diabetes-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-1837276469701>.
12. **Rezaei S, Taheri A, Taheri S, Kasirzadeh S, Fatemi B, Sorato MM.** Efficacy and safety of insulin detemir versus glargine in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2022;15(6):767-777.
13. **Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, Bouck Z, Rodrigues M, Pham B, et al.** Comparative efficacy and safety of ultra-long-acting, long-acting, intermediate-acting, and biosimilar insulins for type 1 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2021;36(8):2414-2426.
14. **Yang Y, Long C, Li T, Chen Q.** Insulin degludec versus insulin glargine on glycemic variability in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:890090.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-373

| Verfasser | |
|----------------------|---|
| Name der Institution | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) |
| Datum der Erstellung | 18. Januar 2024 |

| Indikation |
|--|
| Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 1 bei Erwachsenen und Kindern ab 8 Jahren |
| Fragen zur Vergleichstherapie |
| Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i> |
| Der Diabetes mellitus Typ 1 wird, unabhängig vom Alter, grundsätzlich mit Insulin behandelt. Fast immer mit einer intensivierten Insulintherapie (ICT) oder einer Insulinpumpentherapie (CSII). |
| Der Typ-1-Diabetes ist Folge einer autoimmunen Destruktion der insulinproduzierenden β -Zellen des Pankreas durch diabetesassoziierte Antikörper. Wird die Diagnose eines Typ-1-Diabetes gestellt, ist die einzige dauerhafte Therapiemöglichkeit die subkutane Insulinsubstitutionstherapie. Der Behandlungsstandard bei Erwachsenen, aber auch bei Kindern und Jugendlichen besteht in einer intensivierten Insulintherapie („intensified conventional therapy“, ICT) mit einem Basal- oder Verzögerungsinsulin und einem kurzwirksamen Insulin (Kurzzeitinsulin) zur Behandlung des postprandialen Blutzuckeranstiegs und zur Korrektur erhöhter Glukosewerte (1-3). Dazu werden Humaninsuline oder Insulinanaloga verwendet. Alternativ ist die Behandlung mit einer Insulinpumpe angezeigt („continous subcutaneous insulin infusion“, CSII). |
| Grundprinzip ist die Imitation der physiologischen Insulinsekretion mit niedrigen Basalraten und präprandialen Insulingaben, um die Spitzenwerte nach Nahrungsaufnahme abzufangen. Für den basalen Bedarf werden Verzögerungsinsuline, früher meist NPH-Insuline, und für die Gabe vor dem Essen Normalinsuline oder heute auch ultraschnell- und schnellwirksame Insulinanaloga eingesetzt. |
| Seit fast 30 Jahre werden neben den Normalinsulinen (Kurzzeitinsuline) schnellwirkende Insulinanaloga in Deutschland vermarktet und der Anteil dieser Wirkstoffe als Kurzzeitinsuline nahm kontinuierlich zu. Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes ging der Anteil des Normalinsulins bis zum Jahr 2021 auf 4 % zurück. Bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes zeigte sich ein früherer und steilerer Anstieg schnellwirksamer Analoga, 10 % der Patienten verwendeten ultraschnelle Analoga im Jahr 2021 (6 % in der Pädiatrie) (1, 4). |

Beispiele der zugelassenen Wirkstoffe und Präparate:

Kurzzeitinsuline

Humaninsulin (**Huminsulin®**) (5) ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomöostase benötigen. Für Kinder und Jugendliche liegen keine Daten vor.

Humaninsulin (**Actrapid®**) ist zugelassen zur Behandlung von Diabetes mellitus. Actrapid® kann bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden (6). Der individuelle Insulinbedarf liegt in der Regel zwischen 0,3 und 1,0 IE/kg/Tag. Eine Anpassung der Dosierung kann bei erhöhter körperlicher Aktivität, einer Änderung der Ernährungsgewohnheiten oder während einer Begleiterkrankung des Patienten notwendig sein.

Insulin lispro (**Humalog®**) ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosehaushaltes benötigen (7). Insulin lispro ist ebenfalls angezeigt bei der Ersteinstellung des Diabetes mellitus. Humalog® sollte subkutan injiziert werden. Als Injektionshilfe sind der KwikPen, Junior KwikPen und Tempo Pen zur subkutanen Injektion geeignet. Insulin lispro in Patronen ist nur zur subkutanen Injektion mit einem wiederverwendbaren Pen der Firma Lilly oder mit kompatiblen Pumpensystemen zur kontinuierlichen subkutanen Insulininfusion (CSII) geeignet.

Insulin aspart (**NovoRapid®**) ist zugelassen zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von einem Jahr (8). NovoRapid® kann bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von einem Jahr löslichem Humaninsulin vorgezogen werden, wenn ein schneller Wirkeintritt von Vorteil sein könnte, beispielsweise bei der zeitlichen Abstimmung von Injektionen und Mahlzeiten. Insulin aspart kann als Durchstechflasche und als NovoRapid® PumpCart® zur kontinuierlichen subkutanen Insulininfusion (CSII) in Pumpensystemen angewendet werden.

Für die schnellen Insulinanaloga Insulin aspart und Insulin lispro sind mittlerweile auch für das Kindes- und Jugendalter Biosimilars zugelassen. In den Erwachsenenstudien zeigten sich gegenüber den Originalinsulinen eine vergleichbare Pharmakokinetik sowie vergleichbare Sicherheits- und Wirksamkeitsprofile (9, 10).

Bei neuentwickelten ultrarapiden Kurzzeitinsulinen ist die Zeit bis zu den maximalen Insulinkonzentrationen geringfügig kürzer als bei den schnellen Insulinanaloga. Der Unterschied beträgt nur wenigen Minuten. Sowohl in den Kinder- und Jugendstudien als auch den Erwachsenenstudien traten bei Ultra rapid lispro im Vergleich zu Insulin lispro häufiger Reaktionen an der Injektions- bzw. Infusionsstelle auf (11, 12).

Ultra rapid lispro (**Lyumjev® 100 Einheiten/ml Injektionslösung**) ist zugelassen zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Jahr (13). Lyumjev® ist ein Mahlzeiteninsulin zur subkutanen Injektion und sollte 0 bis 2 Minuten vor Beginn der Mahlzeit angewendet werden. Es besteht auch die Möglichkeit, die Anwendung bis 20 Minuten nach Beginn der Mahlzeit durchzuführen.

Langwirksame Basalinsuline

An langwirksamen Insulinen wurden die NPH-Insuline stetig durch langwirksame Analoginsuline ersetzt (Glargin U100, Detemir). Seit 2015 wurden vermehrt langwirksame Insulinanaloga der sogenannten zweiten Generation (Degludec, Glargin U300) bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes eingesetzt (39 % in 2021), während in der Pädiatrie erst seit 2019 ein deutlicher Anstieg zu erkennen ist (17 % in 2021).

Beispiele der zugelassenen Wirkstoffe und Präparate:

NPH-Insulin human (**Protaphane®**) ist zugelassen zur Behandlung von Diabetes mellitus. Das Humaninsulin mit einem allmählichen Wirkbeginn und einer langen Wirkdauer kann bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden (14).

Insulin detemir (**Levemir®**) ist zugelassen zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von einem Jahr (15). Bei Kindern und Jugendlichen muss die Überwachung des Blutzuckers intensiviert und die Dosis von Levemir® individuell angepasst werden.

Insulin glargin (**Lantus® Injektionslösung**) ist zugelassen zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von zwei Jahren und älter (16). Lantus® enthält Insulin glargin, ein Insulinanalogon mit einer langanhaltenden Wirkdauer. Lantus® sollte einmal täglich zu einer beliebigen Zeit, jedoch jeden Tag zur gleichen Zeit, verabreicht werden.

Eine Metaanalyse von Studien mit Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen zeigte keinen Unterschied hinsichtlich der HbA_{1c}-Werte (17). Ein Cochrane Review mit acht pädiatrischen randomisierten, kontrollierten Studien zeigte für Insulin detemir im Vergleich mit NPH-Insulin ein niedrigeres Risiko für schwere Hypoglykämien mit moderater Evidenz (18). Weder Insulin detemir noch Insulin glargin zeigten im Vergleich mit NPH-Insulin einen Vorteil in Bezug auf schwere nächtliche Hypoglykämien.

Vergleichende Studien mit neueren Basalinsulinen und NPH-Insulin fehlen. Für alle anderen untersuchten Endpunkte waren bei den Vergleichen zwischen den langwirksamen Insulinanaloga weder Vor- noch Nachteile nachweisbar. Für keinen der untersuchten Endpunkte war eine Differenz zwischen Erwachsenen und Kinder und Jugendlichen erkennbar (18).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Eine Insulintherapie ist bei Behandlung des Typ-1-Diabetes alternativlos.

Eine Insulinpumpentherapie („continuous subcutaneous insulin infusion“, CSII) ist vor allem bei Vorschulkindern, aber auch Schulkindern angezeigt. Bei der Pumpentherapie wird ausschließlich ein kurzwirksames Insulin für Basalbedarf (kontinuierliche Infusion) und prandialen Bedarf (Bolusapplikation) verwendet. Metanalysen und systemische Reviews zeigen, dass mit der Insulinpumpentherapie in diesen Altersgruppen im Vergleich zur ICT-Therapie eine geringe und signifikante HbA_{1c}-Verbesserung erzielt werden kann (19, 20). Offensichtlich sind die Ergebnisse einer Therapie mit einer Insulinpumpe besser, wenn sehr früh nach der Erstmanifestation mit dieser Form der Insulinsubstitutionstherapie begonnen wird (21).

Die „traditionelle“ bzw. manuelle Form der Insulinpumpentherapie ist durch eine fest programmierte Basalrate charakterisiert, die den Insulingrundbedarf ohne Mahlzeiten abdecken soll und stets individuell ist. Für Mahlzeiten oder Korrekturen wird zusätzliches Insulin in Form von Bolusgaben abgerufen. In Kindesalter übernehmen in der Regel die Eltern die Steuerung der Pumpe.

Für Erwachsene konnte gezeigt werden, dass die manuelle Insulinpumpentherapie den HbA_{1c}-Wert um mehr als 0,4 % absenkt, was als klinisch relevant einzuschätzen ist, und dass die Raten an Hypoglykämien, insbesondere an gehäuften schweren Hypoglykämien, reduziert werden (3).

Seit kurzer Zeit sind auch Insulinpumpensysteme mit sogenannter Automated Insulin Delivery (AID-Systeme) erhältlich, die die Insulinabgabe bei Hypoglykämie nicht nur stoppen, sondern bei hohen Glukosekonzentrationen auch die Insulinabgabe automatisch steigern (Hybrid-Closed-Loop Systeme mit automatisierter basaler Insulinabgabe, automatisierter Korrekturinsulingabe und manuellem Abruf von Mahlzeitenboli) (3). Es fehlen für eine sachgerechte Beurteilung noch ausreichende Langzeitstudien mit patientenrelevanten Endpunkten für diese neuen Systeme.

Konventionelle Therapie

Die konventionelle Therapie besteht in einer verbindlichen Vorgabe sowohl der Insulindosis als auch der Abfolge und dem Umfang der Mahlzeiten (festgelegte Kohlenhydratportionen, fester Ernährungsplan). Diese Form der Insulintherapie kommt bei Menschen mit Typ-1-Diabetes nur noch infrage, wenn sie nicht in der Lage sind, die Anforderungen der ICT zu meistern oder nicht willens sind, die strukturierte Behandlung mitzugehen (Problem der Adhärenz) (3).

Strukturierte Diabetesbehandlung

Die Behandlung von Menschen mit Diabetes Typ 1 erfordert einen hohen Grad der Schulung der Patientinnen und Patienten und bei Minderjährigen auch ihrer Eltern bzw. Sorgeberechtigten. Deswegen ist eine Schulung mit strukturierten Programmen Voraussetzung für eine Diabetestherapie mit Insulinen. Auch die Kenntnisse in der Nahrungszusammensetzung und der Ernährung sind Eckpfeiler der Diabetesaufklärung und -versorgung. Die strukturierte Behandlung erfolgt idealerweise in Disease Management Programmen (DMP-Richtlinie Diabetes mellitus Typ 1), die derzeit angepasst werden müssen (22).

Gibt es unterschiedliche Vorgehensweisen bei der Behandlung des Diabetes Typ 1 in Abhängigkeit des Status der Funktionsfähigkeit der β -Zellen?

Nein. Der Status der Funktionsfähigkeit der β -Zellen ist außerhalb von Studien nicht zuverlässig erhebbar und hat auch keine Konsequenz für die Behandlung. Es gab klinische Studien zur Anwendung von Antikörpertherapien in der frühen Phase der Manifestation eines Typ-1-Diabetes. Diese haben aber bisher keine überzeugenden Ergebnisse erbracht und stehen außerhalb von Studien nicht für die Patientenversorgung zur Verfügung.

Zu Beginn einer Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 1 gibt es eine variable Restfunktion der β -Zellen des Pankreas. In Abhängigkeit der Restfunktion (reduzierte Insulinproduktion) ist der Insulinbedarf geringer und kann gelegentlich vorübergehend nicht notwendig sein, wenn die β -Zellen noch eine gewisse Restfunktion aufweisen. Diese Phase ist variabel und allenfalls kurz.

Der Status der Funktionsfähigkeit der β -Zellen zeigt sich in einer Restfunktion der endogenen Insulinfreisetzung. Bei der Behandlung des Diabetes zeigt sich die Restfunktion an einem niedrigeren Insulinbedarf, der sich nach an den aktuell gemessenen Glukosekonzentrationen richtet. Das C-Peptid gilt als Marker (Surrogatparameter) der endogenen Freisetzung von Insulin aus den β -Zellen der Bauchspeicheldrüse.

Der Versuch, durch immunsuppressive Therapeutika die Restfunktion der β -Zellen zu erhalten und die Insulintherapie herauszuschieben, ist bisher nicht wirklich gelungen (Plasmapherese, Ciclosporin, Golimumab) (23). Kürzlich wurden zwei klinische Studien veröffentlicht, die als primären Endpunkt leider nur den Erhalt der C-Peptid-Konzentration als Surrogatparameter der β -Zellfunktion adressierten.

Baricitinib.

Die Gabe des JAK-Kinase-Inhibitors Baricitinib täglich über 48 Wochen führte in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-II-Studie bei Patienten mit kürzlich

aufgetretenem Typ-1-Diabetes (Baricitinib n = 61, Placebo n = 31, Alter 10 bis 30 Jahre) zu einer gewissen Stabilisierung der β -Zellfunktion (gemessen an der C-Peptid-Konzentration) (24). Die kontinuierliche Glukoseüberwachung zeigte eine geringere Variabilität der Glukosekonzentration und stabilere Blutzuckerwerte über 48 Wochen in der Baricitinib-Gruppe als in der Placebogruppe. Der Bedarf an Basis- und Kurzzeitinsulin war in der Baricitinib-Gruppe etwas geringer (0,41 U vs. 0,52 U pro kg und Tag). Alle bis auf drei Patienten in der Baricitinib-Gruppe benötigten bis zum Ende des Behandlungszeitraums eine exogene Insulinsubstitutionstherapie. Die Häufigkeit und Schwere unerwünschter Ereignisse war in den beiden Studiengruppen ähnlich und es wurden in dieser kleinen Kohorte keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse beobachtet.

Teplizumab

Die zweimalige Gabe von Teplizumab, einem monoklonalen Anti-CD3-Antikörper, über je 12 Tage führte bei Kindern und Jugendlichen mit neu diagnostiziertem Typ-1-Diabetes (Teplizumab n = 217, Placebo n = 111, Alter 8 bis 17 Jahre) zu einer Stabilisierung C-Peptid-Konzentrationen gegenüber dem Ausgangswert in Woche 78 (25). Dieser Surrogatparameter spricht für eine Erhaltung der β -Zellfunktion. Aber es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der sekundären klinischen Endpunkte (Insulindosis, HbA_{1c}, Hypoglykämien).

Unter Teplizumab traten unerwünschte Ereignisse auf wie Kopfschmerzen, gastrointestinale Symptome, Hautausschlag, Lymphopenie und ein leichtes Zytokin-Release-Syndrom. Zwei Patienten hatten ein schweres Zytokin-Release-Syndrom, das zum Abbruch der Behandlung führte.

Diese Ergebnisse der sind im Hinblick auf relevante patientenrelevante Endpunkte eher enttäuschend. Nur der primäre Endpunkt, die C-Peptid-Konzentration als Surrogatparameter war signifikant.

Referenzliste:

1. Deutsche Diabetes Gesellschaft. S3-Leitlinie. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. AWMF-Registernummer: 057-016. Version 4. Finale Entwurfsversion 11.9.2023. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-016|_KF_S3_Diagnostik-Therapie-Verlaufskontrolle-Diabetes-mellitus-Kinder-Jugendliche_2023-09.pdf.
2. Ziegler R, Neu A. Diabetes in Childhood and Adolescence. Dtsch Arztebl Int 2018; 115(9):146–56. doi: 10.3238/arztebl.2018.0146.
3. Deutsche Diabetes Gesellschaft. S3-Leitlinie. Therapie des Typ-1-Diabetes. AWMF-Registernummer: 057-013. Version 5.1. September 2023. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-013|_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes_2023-09_1.pdf.
4. Eckert AJ, Bramlage P, Danne T, Näke A, Hummel M, Schwab KO et al. The Use of Insulin Preparations-an Evaluation of the DPV Registry. Dtsch Arztebl Int 2022; 119(38):249–50. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0253.
5. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation „Huminsulin®“; November 2023.
6. Novo Nordisk A/S. Fachinformation „Actrapid®“; September 2020.
7. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation „Humalog®“; August 2022.
8. Novo Nordisk A/S. Fachinformation „NovoRapid®“; September 2020.
9. Garg SK, Wernicke-Panten K, Rojas M, Pierre S, Kirchhein Y, Jedynasty K. Efficacy and Safety of Biosimilar SAR342434 Insulin Lispro in Adults with Type 1 Diabetes Also Using Insulin Glargine-SORELLA 1 Study. Diabetes Technol Ther 2017; 19(9):516–26. doi: 10.1089/dia.2017.0117.

10. Garg SK, Wernicke-Panten K, Wardecki M, Kramer D, Delalande F, Franek E et al. Efficacy and Safety of Insulin Aspart Biosimilar SAR341402 Versus Originator Insulin Aspart in People with Diabetes Treated for 26 Weeks with Multiple Daily Injections in Combination with Insulin Glargine: A Randomized Open-Label Trial (GEMELLI 1). *Diabetes Technol Ther* 2020; 22(2):85–95. doi: 10.1089/dia.2019.0382.
11. Wadwa RP, Laffel LM, Franco DR, Dellva MA, Knights AW, Pollom RK. Efficacy and safety of ultra-rapid lispro versus lispro in children and adolescents with type 1 diabetes: The PRONTO-Peds trial. *Diabetes Obes Metab* 2023; 25(1):89–97. doi: 10.1111/dom.14849.
12. Warren M, Bode B, Cho JI, Liu R, Tobian J, Hardy T et al. Improved postprandial glucose control with ultra rapid lispro versus lispro with continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes: PRONTO-Pump-2. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23(7):1552–61. doi: 10.1111/dom.14368.
13. Eli Lilly Nederland B. V. Fachinformation „Lyumjev® 100 Einheiten/ml Injektionslösung“; November 2022.
14. Novo Nordisk A/S. Fachinformation „Protaphane®“; September 2020.
15. Novo Nordisk A/S. Fachinformation „Levemir®“; April 2021.
16. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. „Fachinformation Lantus® Injektionslösung in einer Durchstechflasche/Patrone; Lantus® SoloStar Injektionslösung in einem Fertigpen“; Juli 2020.
17. Holmes RS, Crabtree E, McDonagh MS. Comparative effectiveness and harms of long-acting insulins for type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21(4):984–92. doi: 10.1111/dom.13614.
18. Hemmingsen B, Metzendorf M-I, Richter B. (Ultra-)long-acting insulin analogues for people with type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 3(3):CD013498. doi: 10.1002/14651858.CD013498.pub2.
19. Dos Santos TJ, Donado Campos JdM, Argente J, Rodríguez-Artalejo F. Effectiveness and equity of continuous subcutaneous insulin infusions in pediatric type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 172:108643. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108643.
20. Qin Y, Yang LH, Huang XL, Chen XH, Yao H. Efficacy and Safety of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion vs. Multiple Daily Injections on Type 1 Diabetes Children: A Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2018; 10(4):316–23. doi: 10.4274/jcrpe.0053.
21. Kamrath C, Tittel SR, Kapellen TM, Berge T von dem, Heidtmann B, Nagl K et al. Early versus delayed insulin pump therapy in children with newly diagnosed type 1 diabetes: results from the multicentre, prospective diabetes follow-up DPV registry. *Lancet Child Adolesc Health* 2021; 5(1):17–25. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30339-4.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Aktualisierungsbedarf beim DMP Diabetes mellitus Typ 1. Presstext; 12.1.2024. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite_109316.html.
23. Quattrin T, Haller MJ, Steck AK, Felner EI, Li Y, Xia Y et al. Golimimumab and Beta-Cell Function in Youth with New-Onset Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383(21):2007–17. doi: 10.1056/NEJMoa2006136.
24. Waibel M, Wentworth JM, So M, Couper JJ, Cameron FJ, MacIsaac RJ et al. Baricitinib and β -Cell Function in Patients with New-Onset Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2023; 389(23):2140–50. doi: 10.1056/NEJMoa2306691.
25. Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L, Sumnik Z, Simmons KM, Szypowska A et al. Teplizumab and β -Cell Function in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2023; 389(23):2151–61. doi: 10.1056/NEJMoa2308743.

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-373

| Verfasser | |
|----------------------|--|
| Name der Institution | Deutsche Gesellschaft für pädiatrische und adolezente Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED) |
| Datum der Erstellung | 30.01.2024 |

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

| Indikation | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---------|-----------------|---|---|--|---------------------|--|---|---|
| Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 1 bei Erwachsenen und Kindern ab 8 Jahren | | | | | | | | | | | | |
| Fragen zur Vergleichstherapie | | | | | | | | | | | | |
| <p>Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i></p> | | | | | | | | | | | | |
| <p>Unsere Stellungnahme bezieht sich auf Kinder (ab 8 Jahre), Jugendliche und junge Erwachsene bis 21 Jahre mit Typ-1-Diabetes.</p> <p>In Deutschland gibt es seit 2009 eine S3-Leitlinie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Typ-1 Diabetes in allen Altersstufen. Diese wurden im November 2023 aktualisiert (DDG/S3-Leitlinie 2023).</p> <p>Der Behandlungsstandard in der Behandlung des klinisch manifesten Typ-1 Diabetes basiert auf einer bestmöglichen Nachahmung der Insulinausschüttung des gesunden Menschen. Dies entspricht nach der neuen Klassifikation des Typ-1 Diabetes dem Stadium 3 (EISayed et al., 2023)</p> <p>Abbildung: ADA Standards of Care (EISayed et al., 2023)</p> | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <caption>Table 2.1—Staging of type 1 diabetes (12,16)</caption> <thead> <tr> <th></th> <th>Stage 1</th> <th>Stage 2</th> <th>Stage 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Characteristics</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Autoimmunity • Normoglycemia • Presymptomatic </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Autoimmunity • Dysglycemia • Presymptomatic </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Autoimmunity • Overt hyperglycemia • Symptomatic </td> </tr> <tr> <td>Diagnostic criteria</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Multiple islet autoantibodies • No IGT or IFG </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Islet autoantibodies (usually multiple) • Dysglycemia: IFG and/or IGT • FPG 100–125 mg/dL (5.6–6.9 mmol/L) • 2-h PG 140–199 mg/dL (7.8–11.0 mmol/L) • A1C 5.7–6.4% (39–47 mmol/mol) or $\geq 10\%$ increase in A1C </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Autoantibodies may become absent • Diabetes by standard criteria </td> </tr> </tbody> </table> <p>FPG, fasting plasma glucose; IFG, impaired fasting glucose; IGT, impaired glucose tolerance; 2-h PG, 2-h plasma glucose.</p> | | Stage 1 | Stage 2 | Stage 3 | Characteristics | <ul style="list-style-type: none"> • Autoimmunity • Normoglycemia • Presymptomatic | <ul style="list-style-type: none"> • Autoimmunity • Dysglycemia • Presymptomatic | <ul style="list-style-type: none"> • Autoimmunity • Overt hyperglycemia • Symptomatic | Diagnostic criteria | <ul style="list-style-type: none"> • Multiple islet autoantibodies • No IGT or IFG | <ul style="list-style-type: none"> • Islet autoantibodies (usually multiple) • Dysglycemia: IFG and/or IGT • FPG 100–125 mg/dL (5.6–6.9 mmol/L) • 2-h PG 140–199 mg/dL (7.8–11.0 mmol/L) • A1C 5.7–6.4% (39–47 mmol/mol) or $\geq 10\%$ increase in A1C | <ul style="list-style-type: none"> • Autoantibodies may become absent • Diabetes by standard criteria |
| | Stage 1 | Stage 2 | Stage 3 | | | | | | | | | |
| Characteristics | <ul style="list-style-type: none"> • Autoimmunity • Normoglycemia • Presymptomatic | <ul style="list-style-type: none"> • Autoimmunity • Dysglycemia • Presymptomatic | <ul style="list-style-type: none"> • Autoimmunity • Overt hyperglycemia • Symptomatic | | | | | | | | | |
| Diagnostic criteria | <ul style="list-style-type: none"> • Multiple islet autoantibodies • No IGT or IFG | <ul style="list-style-type: none"> • Islet autoantibodies (usually multiple) • Dysglycemia: IFG and/or IGT • FPG 100–125 mg/dL (5.6–6.9 mmol/L) • 2-h PG 140–199 mg/dL (7.8–11.0 mmol/L) • A1C 5.7–6.4% (39–47 mmol/mol) or $\geq 10\%$ increase in A1C | <ul style="list-style-type: none"> • Autoantibodies may become absent • Diabetes by standard criteria | | | | | | | | | |

Intensivierte Insulintherapie als Behandlungsprinzip

Die Insulinsubstitution beim Typ-1-Diabetes erfolgt als intensivierte Insulintherapie (ICT) und kann prinzipiell mit Insulinpens oder Insulinpumpen erfolgen. Grundlage ist die getrennte Betrachtung von Mahlzeiteninsulin und Basalinsulinbedarf. Hierdurch können Mahlzeiten individuell und bedarfsgerecht unter adäquater Insulingabe eingenommen werden.

Insulin

Bei Ersatz des Mahlzeiteninsulinbedarfs mit Insulinpens kommen schnell- und ultraschnellwirkende Analoga zum Einsatz, im Grundschulalter auch Humaninsulin. Für die Basalsubstitution werden langwirksame Analoga der ersten und zweiten Generation, vereinzelt auch noch NPH-Insulin verwendet. Bei der Insulinpumpentherapie werden vom Prinzip her dazu nur schnelle und ultraschnell-wirksame Insulinanaloga verwendet werden. (DDG/S3-Leitlinie 2023)

Kontinuierliche Glukosemessung

Die Kontrolle der Stoffwechsellage erfolgt durch die kontinuierliche Glukosemessung (CGM), in Einzelfällen noch durch Blutzuckermessen mittels Teststreifen.

CGM-Systeme verringern im Vergleich zur Blutzuckermessung das Risiko für Hypo- und Hyperglykämien sowie schwerwiegende Ereignisse wie schwere Hypoglykämien (Karges et al., 2023) und Ketoazidosen (Tauschmann et al., 2020) und tragen zur Verbesserung der Stoffwechsellage bei.

Automatisierte Insulinpumpentherapie

In den letzten 20 Jahren ist der Anteil der Kinder und Jugendlichen, die mit Insulinpumpen und sensorunterstützten und sensorgesteuerten Insulinpumpen behandelt werden stetig angestiegen (DiabetesDE, 2022). Mit der Zulassung von Automatisierte Insulindosierung (AID) Insulinpumpen im Jahr 2020 kam es zu einem Paradigmenwechsel in der Insulinbehandlung. AID-Insulinpumpen verbinden drei Komponenten: die Insulinpumpe, das CGM-System und einen Steuerungsalgorithmus, der sowohl die basale Insulinversorgung als auch nötige Korrekturen automatisch anhand der Sensorwerte auf einen festgelegten Zielwert hin berechnet und in Abständen von wenigen Minuten automatisch abgibt. Mahlzeiteninsulingaben (Boli) müssen die Träger eines solchen AID-Systems noch aktiv abrufen, aber auch hier sind in den nächsten Jahren Anpassungen der Algorithmen zu erwarten.

Die AID-Pumpentherapie ist allen anderen Therapieformen in Bezug auf die Stoffwechselkontrolle überlegen und sollte alle Kinder und Jugendlichen mit einer Insulinpumpe oder unter ICT so früh wie möglich angeboten werden. (Zeng, Gao, Yang, Jia, & Sun, 2023)

Die Auswahl der Therapieform bei Manifestation, das heißt ICT mit Insulinpens oder AID-Pumpe, erfolgt dabei auf Basis der Bedürfnisse des Kindes oder Jugendlichen in partizipativer Entscheidungsfindung mit den betreuenden Personen.

Versorgungspraxis

Die Kinder- und Jugenddiabetologie ist ein Vorreiter für moderne Diabetestechnologien. Zahlen aus dem prospektiven Diabetesdokumentationsprogramm DPV von 2022 zeigen, dass 67% aller Kinder mit einer Insulinpumpe behandelt werden, die ICT mit Insulinpens ist hingegen rückläufig. Ein sehr großer Anteil, 86% der Kinder, nutzte zumindest zeitweilig ein CGM-System (Holl RW, aus ..Gesundheitsbericht Diabetes 2023 (DiabetesDE, 2022)). Im Jahr 2022 waren laut DPV-Daten für Deutschland bereits 24% der Kinder mit einer AID-Pumpe behandelt. Der Anteil wird 2023 noch deutlich stark angestiegen sein, da mehr Systeme, auch für jüngere Kinder, zur Verfügung stehen, aber die Datenauswertung für das Jahr 2023 liegt noch nicht vor.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Die grundsätzliche Entscheidung, ob ein Kind oder Jugendlicher mit Diabetesmanifestation primär auf eine AID-Insulinpumpe mit dazu passendem Sensor eingestellt werden kann, hängt davon ab, ob die Familie in einer Klinik behandelt wird, in der ein pädiatrisches Diabetesteam mit entsprechender technischer Kompetenz vorgehalten werden wird, die Familie in der Lage ist, diese Art der Therapie durchzuführen, aber vor allem, ob es eine Chance der primären Zusage eine Kostenübernahme durch die Krankenkasse gibt.

Für Kinder vor der Einschulung hat sich die Versorgung mit Insulinpumpen und AID-Systemen bereits bei Manifestation in den letzten zwei Jahrzehnten als Standard durchgesetzt, und es gibt kaum Probleme in der Kostenübernahme dieser Insulinpumpen. Die primäre Einstellung auf eine Insulinpumpe und AID-System für Kinder über 8 Jahre, Jugendliche und junge Erwachsene mit Diabetes ist hingegen noch neu und unterliegt einer Prüfung durch Krankenkassen oder den Medizinischen Dienst (MD). Obwohl AID-Systeme bereits Stand der Medizin sind, kann häufig nicht abgeschätzt werden, ob das Hilfsmittel direkt durch Sacharbeitende der Krankenversicherungen kurzfristig gewährt wird, es zu direkten Nachfragen kommt, oder der Medizinische Dienst beauftragt wird. Diese Prüfung erfolgt zeitlich meist nachdem das Kind und die Familie bereits auf ein AID-Insulinpumpensystem geschult und eingestellt worden ist und so kann es zu der problematischen Situation kommen, dass ein Kind mit einem AID-System bereits aus der Klinik entlassen worden ist, wenn es zu Nachfragen oder einer ersten Ablehnung der Versorgung kommt. Die Alternative ist daher noch immer häufig die Einstellung auf eine ICT mit Insulinpens und CGM-System und eine zweizeitige Einstellung auf ein AID-System meist im Rahmen eines weiteren stationären Aufenthaltes nach Bewilligung durch die Krankenkasse.

Eine Auswertung deutscher Daten aus 2020 zeigte, dass der sofortige Start mit einer Insulinpumpentherapie bereits Vorteile gegenüber einer Umstellung auf eine Insulinpumpentherapie nach zwei Jahren bietet (Kamrath et al., 2021). Studien liefern Hinweise, dass der Einsatz eines AID-Insulinpumpensystem ab Manifestation positiven Einfluss auf die glykämische Einstellung, gemessen am HbA1c, hat (Boughton et al., 2022; McVean et al., 2023). Auch wenn in diesen Arbeiten kein Schutz der Betazellrestfunktion, gemessen am C-Peptid, gezeigt werden konnte, besteht auf Grund älterer Arbeiten, bei denen bereits früh nach der Manifestation mit einer Sensorunterstützung mit Insulinpumpentherapie begonnen wurde, Hoffnung auf einen Erfolg (Kordonouri et al., 2012).

Gibt es unterschiedliche Vorgehensweisen bei der Behandlung des Diabetes Typ 1 in Abhängigkeit des Status der Funktionsfähigkeit der β -Zellen?

Nein, noch gibt es für die Behandlung des Typ-1 Diabetes nur die Insulintherapie. Neue medizinische Erkenntnisse könnten es aber ermöglichen, dass zukünftig – je nach Stadium der Erkrankung – immunmodulierende Therapien als Therapieprinzip eingesetzt werden.

Der Typ 1 Diabetes wird nicht mehr als Erkrankung verstanden, die erst mit Auftreten der klinischen Manifestation existent wird. Der Nachweis von zwei oder mehr Autoantikörpern ist mit einer fast 100% igen Wahrscheinlichkeit assoziiert, im Laufe der nächsten 20 Jahre einen Typ 1 Diabetes zu entwickeln (Insel et al., 2015; Ziegler et al., 2013), so dass die International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) und die American Diabetes Association (ADA) übereingekommen sind, die Erkrankung in drei Stadien einzuteilen (siehe Grafik unter Frage 1):

Typ 1 Diabetes Stadium 1 und 2 könnten durch **Immunmodulation** beeinflusst werden. Ab Stadium 3 ist eine **Insulintherapie** notwendig, wobei eine Immunmodulation auch hier noch Wirkungen aufzeigt.

- Stadium 1: zwei oder mehr Autoantikörper, normale Stoffwechsellage
- Stadium 2: zwei oder mehr Autoantikörper, Dysglykämie, aber noch kein Typ 1 Diabetes
- Stadium 3: zwei oder mehr Autoantikörper, Manifestation des Diabetes mit klinischen Anzeichen, Erhöhung der Blutzuckerwerte und HbA1c und Insulinpflichtigkeit.

Für das Stadium 1 – 3 wurden in den letzten Jahren und werden auch weiterhin verschiedene Substanzen erprobt, die an unterschiedlichen Zielzellen oder Prozessen des Immunsystems ansetzen, um die laufende Immunantwort zu beeinflussen. Das Ziel ist dabei, das Fortschreiten der Erkrankung zum jeweils nächsten Stadium mit damit einhergehender, zunehmender Zerstörung der Betazellen zu verhindern oder zumindest den Prozess zu verzögern. Der Erfolg ist durch den OGTT, HbA1c und das C-Peptid als Marker für die Betazellfunktion zu messen. Die eingesetzten Substanzen waren und sind: Abatacept (Russel WE et al. 2023, Stadium 1), Teplizumab (s. unten, Stadium 2 und 3), Golimumab (Quattrin T et al. 2020, Stadium 3), Anti-Thymozyten-Globulin (Haller et al., 2018, Stadium 3), Baricitinib (Waibel et al., 2023, Stadium 3)

Im Stadium 3 hat sich der Natrium-Kanal-Antagonist Verapamil in einer Studie mit Kindern und Jugendlichen als erfolgreich im Erhalt der C-Peptid Ausschüttung über ein Jahr gezeigt (Forlenza et al., 2023)

Es handelt sich dabei um Studien, keine der eingesetzten Substanzen ist als immunmodulierende Therapie zurzeit in Deutschland zugelassen.

Ein in fünf Studien untersuchtes Medikament für Kinder ab 8 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit zwei oder mehr Autoantikörpern und Dysglykämie (Stadium 2 Diabetes) ist Teplizumap, ein monoklonaler Anti-CD3-Antikörper. (Herold et al., 2019; Ramos et al., 2023)

Dieses Medikament ist seit 2022 in den USA zugelassen für die Behandlung im Stadium 2, also der Phase, BEVOR ein klinischer Diabetes besteht, da sich in der Studie aus 2019 eine Verlängerung dieses Stadiums bis zur Notwendigkeit der Insulintherapie gezeigt hat (Herold et al., 2019). In einer jüngst veröffentlichten Studie im Oktober 2023 zeigte sich ein Vorteil auch bei Jugendlichen NACH der Diabetesmanifestation im Sinne eines Betazellerhaltes, gemessen am C-Peptid. (Ramos et al., 2023)

Referenzliste:

- Boughton, C. K., Allen, J. M., Ware, J., Wilinska, M. E., Hartnell, S., Thankamony, A., . . . Consortium, C. L. (2022). Closed-Loop Therapy and Preservation of C-Peptide Secretion in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*, 387(10), 882-893.
doi:10.1056/NEJMoa2203496
- DiabetesDE. (2022). *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2023 Die Bestandsaufnahme*. Retrieved from https://www.diabetesde.org/system/files/documents/gesundheitsbericht_2023_final.pdf
- DDG/S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter 2023. Holder M., Ziegler R.(Koordinatoren) et al. Version 4.0. 2023 AWMF 057-016, Download 15.11.2023
- EISayed, N. A., Aleppo, G., Aroda, V. R., Bannuru, R. R., Brown, F. M., Bruemmer, D., . . . on behalf of the American Diabetes, A. (2023). 2. Classification and Diagnosis of

- Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*, 46(Suppl 1), S19-S40. doi:10.2337/dc23-S002
- Forlenza, G. P., McVean, J., Beck, R. W., Bauza, C., Bailey, R., Buckingham, B., . . . Group, C. L. S. (2023). Effect of Verapamil on Pancreatic Beta Cell Function in Newly Diagnosed Pediatric Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2023.2064
- Gesellschaft, D. D. (2023). Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. In. AWMF.
- Haller, M. J., Schatz, D. A., Skyler, J. S., Krischer, J. P., Bundy, B. N., Miller, J. L., . . . Type 1 Diabetes TrialNet, A. T. G. G. S. G. (2018). Low-Dose Anti-Thymocyte Globulin (ATG) Preserves beta-Cell Function and Improves HbA1c in New-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 41(9), 1917-1925. doi:10.2337/dc18-0494
- Herold, K. C., Bundy, B. N., Long, S. A., Bluestone, J. A., DiMeglio, L. A., Dufort, M. J., . . . Type 1 Diabetes TrialNet Study, G. (2019). An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*, 381(7), 603-613. doi:10.1056/NEJMoa1902226
- Insel, R. A., Dunne, J. L., Atkinson, M. A., Chiang, J. L., Dabelea, D., Gottlieb, P. A., . . . Ziegler, A. G. (2015). Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 38(10), 1964-1974. doi:10.2337/dc15-1419
- Kamrath, C., Tittel, S. R., Kapellen, T. M., von dem Berge, T., Heidtmann, B., Nagl, K., . . . Holl, R. W. (2021). Early versus delayed insulin pump therapy in children with newly diagnosed type 1 diabetes: results from the multicentre, prospective diabetes follow-up DPV registry. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 5(1), 17-25. doi:10.1016/s2352-4642(20)30339-4
- Karges, B., Tittel, S. R., Bey, A., Freiberg, C., Klinkert, C., Kordonouri, O., . . . Holl, R. W. (2023). Continuous glucose monitoring versus blood glucose monitoring for risk of severe hypoglycaemia and diabetic ketoacidosis in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. doi:10.1016/S2213-8587(23)00061-X
- Kordonouri, O., Hartmann, R., Pankowska, E., Rami, B., Kapellen, T., Coutant, R., . . . Danne, T. (2012). Sensor augmented pump therapy from onset of type 1 diabetes: late follow-up results of the Pediatric Onset Study. *Pediatr Diabetes*, 13(7), 515-518. doi:10.1111/j.1399-5448.2012.00863.x
- McVean, J., Forlenza, G. P., Beck, R. W., Bauza, C., Bailey, R., Buckingham, B., . . . Group, C. L. S. (2023). Effect of Tight Glycemic Control on Pancreatic Beta Cell Function in Newly Diagnosed Pediatric Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2023.2063
- Quattrin T, Haller MJ, Steck AK et al. (2020). Golimumab and beta-cell function in youth with new-onset type 1 diabetes. *NEJM* 383 (19): 2007-2017
- Ramos, E. L., Dayan, C. M., Chatenoud, L., Sumnik, Z., Simmons, K. M., Szypowska, A., . . . Investigators, P. S. (2023). Teplizumab and beta-Cell Function in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*, 389(23), 2151-2161. doi:10.1056/NEJMoa2308743
- Russel WE, Bundy BN, Anderson MS et al. (2023). Abatacept for delay of type 1 diabetes progression in stage 1 relatives at risk: a randomized, double-masked, controlled trial. *Diabetes Care* 46(5): 1005-1013
- Tauschmann, M., Hermann, J. M., Freiberg, C., Papsch, M., Thon, A., Heidtmann, B., . . . Initiative, D. P. V. (2020). Reduction in Diabetic Ketoacidosis and Severe Hypoglycemia in Pediatric Type 1 Diabetes During the First Year of Continuous Glucose Monitoring: A Multicenter Analysis of 3,553 Subjects From the DPV Registry. *Diabetes Care*, 43(3), e40-e42. doi:10.2337/dc19-1358
- Waibel, M., Wentworth, J. M., So, M., Couper, J. J., Cameron, F. J., Maclsaac, R. J., . . . Kay, T. W. H. (2023). Baricitinib and β -Cell Function in Patients with New-Onset Type 1 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 389(23), 2140-2150. doi:10.1056/NEJMoa2306691

- Zeng, B., Gao, L., Yang, Q., Jia, H., & Sun, F. (2023). Automated Insulin Delivery Systems in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Outpatient Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care*, *46*(12), 2300-2307. doi:10.2337/dc23-0504
- Ziegler, A. G., Rewers, M., Simell, O., Simell, T., Lempainen, J., Steck, A., . . . Eisenbarth, G. S. (2013). Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA*, *309*(23), 2473-2479. doi:10.1001/jama.2013.6285